

# Вестник Российского фонда фундаментальных исследований

№ 3 (111) июль–сентябрь 2021 года

**Основан в 1994 году**

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

Сетевая версия зарегистрирована Роскомнадзором, рег. № ФС77-61404 от 10.04.2015

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский фонд фундаментальных исследований»

Главный редактор В.Я. Панченко,  
заместители главного редактора В.В. Квардаков и В.Н. Фридлянов

**Редакционная коллегия:**

В.П. Анаников, В.Б. Бетелин, К.Е. Дегтярев, И.Л. Еременко,  
В.П. Кандидов, П.К. Кашкаров, В.П. Матвеев, Е.И. Моисеев,  
А.С. Сигов, В.А. Ткачук, Р.В. Петров, И.Б. Федоров, Д.Р. Хохлов

**Редакция:**

Е.Б. Дубкова, И.А. Мосичева

**Адрес редакции:**

119334, г. Москва, Ленинский проспект, 32а

Тел.: (499) 995-16-05

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





# Russian Foundation for Basic Research Journal

---

N 3 (111) July–September 2021

**Founded in 1994**

Registered by the Committee of the Russian Federation for Printed Media, 012620 of 03.06.1994 (print)

Registered by the Roskomnadzor FS77-61404 of 10.04.2015 (online)

**The Founder**

**Federal State Institution**

**“Russian Foundation for Basic Research”**

Editor-in-Chief V. Panchenko,

Deputy chief editors V. Kvardakov and V. Fridlyanov

**Editorial Board:**

V. Ananikov, V. Betelin, K. Degtyarev, I. Eremenko,  
V. Kandidov, P. Kashkarov, V. Matveenko, E. Moiseev,  
A. Sigov, V. Tkachuk, R. Petrov, I. Fedorov, D. Khokhlov

**Editorial staff:**

E. Dubkova, I. Mosicheva

**Editorial address:**

32a, Leninskiy Ave., Moscow, 119334, Russia

Tel.: (499) 995-16-05

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

**«Вестник РФФИ»**  
**№ 3 (111) июль–сентябрь 2021 г.**

Э.Р.П. Монтойя	
Приветствие .....	6
Х.Р.С. Лоиди	
Приветствие .....	8
В.Я. Панченко	
Предисловие .....	10
<b>ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК:</b>	
<b>ПЕРВЫЙ СОВМЕСТНЫЙ РОССИЙСКО-КУБИНСКИЙ КОНКУРС</b>	
<b>2018–2021 ГОДОВ, ФИНАНСИРУЕМЫЙ РОССИЙСКИМ ФОНДОМ</b>	
<b>ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И МИНИСТЕРСТВОМ НАУКИ,</b>	
<b>ТЕХНОЛОГИЙ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ РЕСПУБЛИКИ КУБА</b>	
А.В. Усольцев, Е.Б. Голубев	
Проверено временем. Ученые России и Кубы – давние коллеги и друзья .....	12
М.И. Дасковский, Т.В. Бобырева, С.Ю. Скрипачев	
Реакции автотрофных и гетеротрофных биологических систем на деградацию материалов в естественных условиях с последующим изучением сукцессионных изменений экосистемы в тропическом климате .....	15
Н.В. Зеленков, А.В. Лопатин, Э. Перес Лоренсо, Х.М. Пахон Морехон, Р. Рохас-Консуэгра	
Первые успехи совместной российско-кубинской палеонтологической экспедиции .....	19
Н.Н. Дунаев, Н.В. Политова, Т.Ю. Репкина, А.Р. Косьян, Р.Д. Косьян, И.О. Леонтьев, В.В. Крыленко, Х.Л.Х. Марти	
Защита морских берегов .....	25
В.Н. Иваненко, А.В. Чесунов	
Микроскопические паразиты и комменсалы обитателей коралловых сообществ Карибского моря .....	32
В.М. Богод, А.Г. Тлатов, А.А. Стороженко, С.В. Лесовой, М.Р. Урацука, О.П. Родригес, Р.С. Эстрада, П. Сьерра	
Куба расширяет азимутальные горизонты Российской службы Солнца для задач космической погоды .....	38
Т.В. Букреева, М.А. Ванцян, Й. Гонсалес-Альфарио	
Нанотехнологии в разработке новых систем доставки лекарств .....	45
В.И. Чижик, С.О. Рабдано	
Исследование агрегации белков в условиях экзогенного стресса с помощью ЯМР и других физико-химических методов .....	50
А.С. Жемчугов, А. Лейва Фабело, А.В. Рожков	
Как ядерная физика помогает создавать новые лекарства .....	55
В.А. Климанов, Ю.С. Кирпичев, М.А. Колыванова, Г.В. Салас	
Дозиметрия малых полей высокоэнергетического тормозного излучения .....	59
М.Г. Шеляпина, А.А. Цыганенко, И.А. Зверева, В.П. Петрановский	
Разработка нанокompозитов на основе катионообменных каркасных алюмосиликатов для решения актуальных задач катализа, биомедицины и экологии .....	66
М.С. Быбик, В.С. Калашиников, В.В. Коледов, С.В. фон Гратовски, В.Г. Шавров, Д.Д. Кузнецов, А. Пелаиз-Барранко, Е.В. Морозов	
Россия и Куба: сотрудничество через океан. Эффект памяти формы в керамических сегнетоэлектриках: первые результаты совместных исследований Российской академии наук и Университета Гаваны .....	72
О.С. Васютинский, М.Э. Сасин, И.В. Семенова, Х. Рубайо-Сонейра	
Флуоресцентная лазерная спектроскопия молекул, важных для биологии и медицины .....	80
С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная, И.Ю. Юров	
Персонализированная цитогеномика заболеваний, связанных с нарушением развития центральной нервной системы у детей .....	85
В.Г. Ненайденко	
Природа дает нам подсказки в поиске лекарств .....	91
А.Е. Щекотихин, Г.И. Буравченко, А.М. Щербаков	
Разработка нового поколения химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических и инфекционных заболеваний на основе хиноксалин-1,4-диоксидов и эфирных масел тропических растений .....	95
Ю.А. Шичкина, Ю.А. Иришина, Е.А. Зайцева, А.П. Салгеиро	
Создание информационно-технологической платформы для проведения исследований болезни Паркинсона .....	99
КРАТКИЙ ФОТООТЧЕТ О ВСТРЕЧАХ РФФИ – СИТМА .....	104



**“RFBR Journal”**  
**N 3 (111) July–September 2021**

<i>E.R.P. Montoya</i> Welcome Address .....	6
<i>J.R.S. Loidi</i> Welcome Address .....	8
<i>V.Ya. Panchenko</i> Foreword .....	10
<b>THEMED SECTION:</b>	
<b>THE FIRST RUSSIAN-CUBAN COMPETITION OF 2018–2021, FINANCED BY THE RUSSIAN FOUNDATION FOR BASIC RESEARCH AND THE MINISTRY OF SCIENCE, TECHNOLOGY AND THE ENVIRONMENT OF CUBA (CITMA)</b>	
<i>A.V. Usoltsev, E.B. Golubev</i> Time-Tested. Scientists from Russia and Cuba are Old Colleagues and Friends .....	12
<i>M.I. Daskovskiy, T.V. Bobyрева, S.Yu. Skripachev</i> Autotrophic and Heterotrophic Biological Systems Reactions to Artificial Materials Degradation in Natural Conditions and Subsequent Study of Successive Changes in the Ecosystem in a Tropical Climate .....	15
<i>N.V. Zelenkov, A.V. Lopatin, E. Pérez Lorenzo, J.M. Pajón Morejón, R. Rojas-Consuegra</i> First Results of the Joint Russian-Cuban Paleontological Expedition .....	19
<i>N.N. Dunaev, N.V. Politova, T.Yu. Repkina, A.R. Kosyan, R.D. Kosyan, I.O. Leontiev, V.V. Krylenko, J.L.J. Martí</i> Sea Coasts Protection .....	25
<i>V.N. Ivanenko, A.V. Tchesunov</i> Microscopic Parasites and Commensals of Caribbean Coral Communities .....	32
<i>V.M. Bogod, A.G. Tlatov, A.A. Storozhenko, S.V. Lesovoi, M.R. Uratsuka, O.P. Rodrigues, R.Z. Estrada, P. Sierra</i> Cuba Expands the Azimuth Horizons of the Russian Solar Observation Service for Space Weather Tasks .....	38
<i>T.V. Bukreeva, M.A. Vantsyan, Y. González-Alfaro</i> Nanotechnologies in Elaboration of Novel Drug Delivery Systems .....	45
<i>V.I. Chizhik, S.O. Rabdano</i> Investigation of Protein Aggregation under Exogenous Stress Conditions Using NMR and Other Physicochemical Methods .....	50
<i>A.S. Zhemchugov, A. Leyva Fabelo, V.A. Rozhkov</i> How Nuclear Physics Helps Create New Drugs .....	55
<i>V.A. Klimanov, Yu.S. Kirpichev, M.A. Kolyvanova, G.W. Salas</i> Small Field Dosimetry of High Energy Bremsstrahlung Beams .....	59
<i>M.G. Shelyapina, A.A. Tsyganenko, I.A. Zvereva, V.P. Petranovsky</i> Development of Nanocomposites Based on Cation-Exchange Framework Aluminosilicates for Solving the Actual Problems of Catalysis, Biomedicine and Ecology .....	66
<i>M.S. Bybik, V.S. Kalashnikov, V.V. Koledov, S. von Gratowski, V.G. Shavrov, D.D. Kuznetsov, A. Peláiz-Barranco, E.V. Morozov</i> Russia and Cuba: Cooperation across the Ocean. Shape Memory Effect in Ceramic Ferroelectrics: Results of Cooperation between the Russian Academy of Sciences and the University of Havana .....	72
<i>O.S. Vasyutinskii, M.E. Sasin, I.V. Semenova, J. Rubayo-Soneira</i> Laser Fluorescent Spectroscopy of Biologically Relevant Molecules .....	80
<i>S.G. Vorsanova, O.S. Kurinnaia, I.Yu. Iourov</i> Identification of Genomic Alterations in Neurodevelopmental Disorders .....	85
<i>V.G. Nenajdenko</i> Nature Gives Us Clues in Our Search for Cures .....	91
<i>A.E. Shchekotikhin, G.I. Buravchenko, A.M. Shcherbakov</i> Development of a New Generation of Chemotherapeutic Drugs for the Treatment of Cancer and Infectious Diseases Based on Quinoxaline-1,4-Dioxides and Essential Oils from Tropic Plants .....	95
<i>Yu.A. Shichkina, Yu.A. Irishina, E.A. Zaitseva, A.J.P. Salgueiro</i> Development of the Information Technology Platform for Research on Parkinson's Disease .....	99
<b>BRIEF PHOTO REPORT ON THE RFBR – CITMA MEETINGS .....</b>	<b>104</b>

## Palabras de bienvenida



### *Estimados investigadores de la Federación de Rusia y la República de Cuba,*

El Fondo Ruso de Investigaciones Fundamentales le abrió a Cuba las puertas desde el año 2018 con la firma de un Memorando de Entendimiento con el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente para la investigación en ciencias básicas.

Nuestro trabajo conjunto se inició con 16 importantes proyectos científicos de interés mutuo, cuyos avances parciales ha permitido reunir a investigadores de ambas partes en el Seminario realizado en la Universidad de la Habana, en febrero de 2020, con el propósito de analizar lo realizado hasta la fecha y cómo darle continuidad. En ese sentido, reconocemos el gesto de buena voluntad y agradecemos el desarrollo del mismo en La Habana, así como la presencia del Presidente del Fondo Ruso de Investigaciones Fundamentales: el Académico Vladislav Yakoblevich Panchenko.

Nuestra colaboración científica con el Fondo Ruso de Investigaciones Fundamentales y sus resultados es atendida de forma sistemática y permanente por la máxima dirección de nuestro país que comprende y reconoce la importancia que ello tiene para nuestro desarrollo.

Cuba realiza actualmente un proceso de transformación del sistema de ciencia, tecnología e innovación que jerarquiza su gestión y se determinan prioridades como el avance de la biotecnología y la medicina, la soberanía alimentaria, la solución a los acuciantes problemas energéticos y el cambio climático, los avances educacionales, la nanotecnología y las nanociencias, así como otras líneas de desarrollo.

Por todo ello, para Cuba tiene gran importancia ampliar la colaboración en ciencias básicas, cuando el país continúa apostando a la ciencia, la tecnología y la innovación para avanzar en su proyecto social y elevar el bienestar del pueblo.

Tenemos la certeza de que con esta colaboración conjunta se obtendrán nuevos e importantes resultados científicos. La ciencia puede y seguirá siendo ejemplo de los sólidos lazos históricos de amistad que unen a nuestros países.

¡Éxitos y felicitaciones!

*Elba Rosa Pérez Montoya  
Ministra de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente  
de la República de Cuba*

## Приветствие

### *Уважаемые ученые Российской Федерации и Республики Куба!*

Российский фонд фундаментальных исследований открыл свои двери Кубе с 2018 года вместе с подписанием Меморандума о Взаимопонимании с Министерством науки, технологии и окружающей среды по исследованиям в области фундаментальных наук.

Наша совместная работа началась с 16 важных научных проектов, представляющих взаимный интерес, частичное продвижение которых позволило ученым с обеих сторон собраться на семинар, проведенный в Гаванском университете в феврале 2020 года, для того, чтобы обсудить то, что было сделано на текущий момент, а также дальнейшие шаги. В этой связи мы отмечаем жест доброй воли и выражаем признательность за проведение мероприятия в Гаване, а также благодарим за присутствие председателя Совета Российского фонда фундаментальных исследований академика Владислава Яковлевича Панченко.

Высшее руководство нашей страны, понимающее и признающее важность нашего научного сотрудничества с Российским фондом фундаментальных исследований и его результаты для нашего развития, постоянно уделяет этому сотрудничеству особое внимание.

В настоящее время Куба осуществляет процесс трансформации системы науки, технологии и инноваций, который определяет такие приоритеты, как развитие биотехнологии и медицины, продовольственного суверенитета, решение насущных энергетических проблем и изменение климата, достижения в области образования, нанотехнологии и нанонауки, а также другие направления развития.

Таким образом, для Кубы очень важно расширять сотрудничество в области фундаментальных наук в то время, когда страна продолжает делать ставки на науку, технологии и инновации для достижения прогресса в своих социальных проектах и для повышения благосостояния народа.

Мы уверены, что совместное сотрудничество даст новые важные научные результаты. Наука может и будет оставаться примером крепких исторических уз дружбы, объединяющих наши страны.

Примите мои поздравления и пожелания успехов!

*Госпожа Эльба Роса Перес Монтойя  
Министр науки, технологии и окружающей среды  
Республики Куба*

## Palabras de bienvenida



### *Distinguidos colegas:*

Significa un honor para mí poder dedicarle unas palabras de bienvenida a la presente edición que recoge el quehacer mancomunado de investigadores rusos y cubanos que participan en la ejecución de importantes proyectos conjuntos de impacto en la economía nacional.

Las principales transformaciones presentes hoy en Cuba para desarrollar el Modelo Económico y Social, implican cambios importantes en materia de ciencia, tecnología e innovación. Las universidades, al igual que los centros de investigación científico-técnica deben desempeñar un papel cada vez más importante en la ejecución de la Estrategia. La innovación permite incrementar la capacidad de producir, diseminar y utilizar el conocimiento relevante para el crecimiento económico que invariablemente conduce al desarrollo.

Desarrollar el potencial científico y tecnológico del país, y brindar un mejor aprovechamiento a ese potencial con el fin de incrementar el impacto de la ciencia y la tecnología en la economía y la sociedad son cuestiones cardinales recogidas en la política científica y tecnológica nacional.

Es por todo lo anterior que el Ministerio de Educación Superior considera de altísima prioridad para sus universidades y centros científico-investigativos incentivar, desarrollar y fortalecer la internacionalización de la cooperación interuniversitaria en el ámbito científico-técnico, a lo que contribuye, sin lugar a dudas, la participación en las convocatorias a los mejores proyectos internacionales que realiza la prestigiosa Fundación de Investigaciones Básicas (RFFI) de Rusia de conjunto con el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA) de Cuba, en especialidades decisivas para el desarrollo de nuestros países.

La presente edición recoge los resultados alcanzados en los primeros proyectos conjuntos ejecutados. Estamos convencidos que representan solo el inicio de una larga y fructífera colaboración en la esfera científico-técnica que coadyuvará a fortalecer los históricos lazos de amistad y cooperación entre nuestras naciones.

¡Muchos y nuevos éxitos a todos!

*Dr. José Ramón Saborido Loidi*  
*Ministro de Educación Superior de la República de Cuba*

## Приветствие

### *Уважаемые коллеги,*

Для меня огромная честь произнести несколько слов приветствия этому изданию, которое включает в себя совместную работу российских и кубинских ученых, участвующих в реализации важных совместных проектов, оказывающих влияние на национальную экономику.

Основные преобразования, происходящие сегодня на Кубе с целью разработки экономической и социальной модели, предполагают важные изменения в науке, технологиях и инновациях. Университеты, а также центры научно-технических исследований должны играть все более важную роль в реализации Стратегии. Инновации позволяют расширить возможности для производства, распространения и использования знаний, имеющих отношение к экономическому росту, который неизменно ведет к развитию.

Раскрытие научно-технического потенциала страны и более эффективное использование этого потенциала для усиления влияния науки и технологий на экономику и общество – это ключевые темы, включенные в национальную научно-техническую политику.

Исходя из всех этих соображений, Министерство высшего образования считает очень важным для своих университетов и научно-исследовательских центров поощрять, развивать и укреплять интернационализацию межвузовского сотрудничества в научно-технической сфере, чему способствует, без сомнения, участие в лучших международных проектах, проводимых престижным Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) совместно с Министерством науки, технологии и окружающей среды (СИТМА) Республики Кубы, в областях, имеющих решающее значение для развития наших стран.

В этом выпуске представлены результаты первых реализованных совместных проектов. Мы убеждены, что они представляют собой лишь начало длительного и плодотворного сотрудничества в научно-технической сфере, которое будет способствовать укреплению исторических уз дружбы и сотрудничества между нашими странами.

Желаю всем много новых успехов!

*Доктор Хосе Рамон Саборида Лоиди  
Министр высшего образования Республики Куба*

## Предисловие



Настоящий выпуск журнала «Вестник РФФИ» посвящен результатам научного сотрудничества ученых из Российской Федерации и Республики Куба. Современные международные отношения в области научных исследований являются одним из важнейших инструментов взаимодействия между государствами для решения двухсторонних вопросов. Совместная деятельность ученых из разных стран способствуют улучшению взаимопонимания на различных уровнях и позволяет найти ответы на глобальные вызовы человечества.

Сотрудничество между Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) и Министерством науки, технологий и окружающей среды Республики Куба (СИТМА) началось относительно недавно – подписание Меморандума о взаимопонимании состоялось 22 августа 2017 года. За этот короткий срок удалось наладить тесные взаимоотношения и организовать первый совместный конкурс, где, после тщательной экспертизы, было отобрано 16 проектов по перспективным и крайне значимым направлениям научных исследований для обеих стран.

Этот сборник представляет собой результат совместных усилий РФФИ и СИТМА по содействию развитию научных исследований в таких актуальных и перспективных отраслях науки, как биомедицина, астрономия и космос, рациональное природопользование, ядерные и нанотехнологии, по которым были поддержаны проекты в рамках первого совместного конкурса. В сборнике представлены статьи ведущих российских и кубинских исследователей, а также молодых специалистов.

Выражаю искреннюю признательность кубинским коллегам за организацию и проведение совместной конференции, результаты которой представляются читателям «Вестника РФФИ».

*Академик Владислав Яковлевич Панченко  
председатель Совета Российского фонда  
фундаментальных исследований,  
главный редактор журнала «Вестник РФФИ»*



## Foreword

This issue of the “RFBR Journal” is devoted to the results of scientific cooperation between scientists from the Russian Federation and the Republic of Cuba. Contemporary international relations in the field of scientific research are one of the most important instruments of interaction between states to resolve bilateral issues. Joint activities of scientists from different countries contribute to improving mutual understanding at various levels and allow finding answers to the global challenges of mankind.

Cooperation between the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and the Ministry of Science, Technology and Environment of Cuba (CITMA) began relatively recently – the signing of the Memorandum of Understanding took place on August 22, 2017. During this short period, we managed to establish close relationships and organize the first joint contest, where, after a thorough scientific expertise, 16 projects were selected in promising and extremely significant areas of scientific research for both countries.

This articles collection is the result of the joint efforts of the RFBR and CITMA to promote the development of scientific research in such relevant and promising fields of science as biomedicine, astronomy and space, environmental management, nuclear and nanotechnology; projects in these science areas were supported within the framework of the first joint contest. The “RFBR Journal” issue contains articles by leading Russian and Cuban researchers, as well as young specialists.

I extend sincere appreciation to my Cuban colleagues for organizing and hosting the joint conference, the results of which are presented to the readers of “RFBR Journal”.

*Vladislav Ya. Panchenko  
Academician, Chairman of the Board  
of the Russian Foundation for Basic Research,  
Editor-in-Chief of “RFBR Journal”*

## Проверено временем. Ученые России и Кубы – давние коллеги и друзья

А.В. Усольцев, Е.Б. Голубев



Период, когда в 90-е годы прошлого века произошло ослабление экономических, культурных и научных связей, наконец, преодолен. Кубинцы пронесли сквозь десятилетия симпатию к далекой России, по-прежнему любят русский язык и помнят нашу общую историю. Это теплое отношение увидели и прочувствовали члены делегации Российского фонда фундаментальных исследований во время официального визита в солнечную столицу Острова свободы Гавану. Состоялись встречи с министром Министерства науки, технологий и окружающей среды Республики Куба (СИТМА) Эльбой Розой Перес Монтойя и министром высшего образования Кубы Хосе Рамоном Саборидо. Возглавлял делегацию и первую в XXI веке поездку на Кубу российских руководителей и участников проектов председатель Совета РФФИ академик РАН Владислав Панченко.

Сотрудничество между Российским фондом фундаментальных исследований и СИТМА началось, когда 22 августа 2017 года был подписан меморандум о взаимопонимании между организациями. За столь недолгий срок удалось наладить успешную совместную деятельность. Организован и проведен пилотный конкурс, в результате которого после тщательной экспертизы были поддержаны 16 проектов из 47 поданных заявок по направлениям научных исследований, актуальным для наших стран. Отчетная конференция по результатам пилотного российско-кубинского конкурса прошла в стенах старейшего академического учреждения Кубы – Гаванского университета, одного из первых высших учебных заведений в Западном полушарии. Основанный в 1728 году, он почти на 30 лет старше МГУ

им. М.В. Ломоносова. Гаванский университет расположен в историческом центре кубинской столицы, в престижном районе Ведадо. Университет – это целый квартал в стиле неоклассицизма – с величественным главным зданием, колоннадой и бронзовой скульптурой Alma Mater на ступенях лестницы. Эта статуя служит не только архитектурной достопримечательностью Гаваны, но и символом всей университетской Кубы. В Гаванском университете получают образование более 20 тысяч студентов, среди них много тех, кто в последующем создает историю своей страны. Тут, например, учился легендарный глава Кубинской революции Фидель Кастро.

С кубинской стороны научную конференцию приветствовали министр СИТМА Эльба Роза Перес Монтойя и ректор Гаванского университета Мириам Никадо. По словам председателя Совета РФФИ В. Панченко, «энергичный старт сотрудничества позволил не только быстро сформировать программу, провести конкурс, но и получить интересные результаты. А выбранная



**УСОЛЬЦЕВ**  
Александр Вадимович  
Российский фонд  
фундаментальных  
исследований



**ГОЛУБЕВ**  
Евгений Борисович  
Российский фонд  
фундаментальных  
исследований



форма научной конференции, когда два руководителя проекта отчитываются с двух сторон, стала хорошей практикой конкурсов, проводимых РФФИ».

Руководитель Управления международных связей РФФИ Александр Усольцев отметил, что столь высокий уровень организации научной конференции был бы невозможен без активной подготовительной работы начальника Международного управления СІТМА Карлоса Мендеса, профессора Гаванского университета Карлоса Кабаля и доцента МГУ Александра Макуренкова.

Среди представленных на конференции проектов наиболее заметным стало создание Российско-Кубинской станции климатических испытаний материалов и элементов конструкции в условиях тропического климата. Работа ведется Всероссийским научно-исследовательским институтом авиационных материалов и кубинским Центром экологических исследований Сьенфуэгос.

Несомненный интерес участников конференции вызвала работа Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и Национального центра медицинской генетики Кубы «Персоналифицированная цитогеномика заболеваний, связанных с нарушением развития центральной нервной системы у детей».

В совместном проекте Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе и Института тропической медицины им. П.К. Эсмеха был доказан высокий противоопухолевый и противолейшманиозный потенциал хиноксалина 1,4-диоксидов и растительных масел. Это, по мнению исследователей, может в перспективе стать вызовом для будущей химиотерапии.

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна и Центр радиационной защиты и гигиены Кубы презентовали свое исследование «Дозиметрия малых по-

лей высокоэнергетического тормозного излучения в современной лучевой терапии», представляющее значительный интерес в становлении ядерной медицины.

Ряд проектов выполняется по таким актуальным направлениям фундаментальной науки, как нанотехнологии. Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» и Кубинский центр перспективных исследований представили свою работу «Нанотехнологии в разработке новых систем доставки лекарств».

Стоит отметить и проект, посвященный одной из злободневных проблем, – наступлению океана на сушу. Во многих районах мира размыв берегов – разрушительное стихийное бедствие, но зачастую его причина – нарушение человеком естественного равновесия в береговой зоне. В России один из таких районов – Черноморское побережье Кавказа в районе между Туапсе и Сочи. С аналогичной проблемой сталкиваются на Кубе, где местные пляжи – это целая инфраструктура туристической индустрии, главной жемчужины Острова свободы. Поэтому таким актуальным прозвучало совместное исследование Института океанологии им. П.П. Ширшова РАН и кубинского Института морских наук «Изучение происхождения, распределения и динамики пляжеобразующего материала крупных аккумулятивных морских береговых форм тропических и умеренных широт (на примере ключевых районов Кубинского архипелага и Черного моря)».

Заканчивая подведение итогов пилотного конкурса, делегация РФФИ провела переговоры с руководством Министерства науки, технологий и окружающей среды Республики Куба. В ходе обсуждения планов сотрудничества возникла идея расширить список тематик для следующего конкурса, включив в него междисциплинарные исследования, такие как археология, палеонтология и генетика, цифровые методы фундаментальной медицины, комплексные проблемы сельского хозяйства и защиту окружающей среды, астрономию и изучение космоса.

В дни визита в Гавану делегация РФФИ посетила Кубинский центр перспективных исследований (The Cuban Center for Advanced Studies – СЕА). На сегодня он стал полноценным штабом мультидисциплинарных фундаментальных научных проектов в сфере нанотехнологий, биотехнологий и медицины в республике. Ряд работ проходит здесь с участием российских ученых и при поддержке РФФИ. Директор центра Ангелина Диас Гарсия подробно ознакомила гостей с ведущимися здесь работами, в частности, по материаловедению, нанопорошкам и 3D-принтингу. Стоит отметить, что госпожа Гарсия – полномочный представитель Республики Куба в Объединенном институте ядерных исследований в Дубне.

Успешные результаты конференции и переговоров показали, что благодаря усилиям РФФИ и СІТМА научное взаимодействие Кубы и России в области фундаментальных исследований снова расширяется и крепнет, как и дружба между двумя странами, дружба, проверенная временем, которая преодолет все трудности и испытания.

English

## Time-Tested. Scientists from Russia and Cuba are Old Colleagues and Friends

*Aleksandr V. Usoltsev*Russian Foundation for Basic Research  
32A Leninskiy Ave., B-334, GSP-1, Moscow, 119334, Russia  
avusoltsev@rfbr.ru*Evgeny B. Golubev*Russian Foundation for Basic Research  
32A Leninskiy Ave., B-334, GSP-1, Moscow, 119334, Russia  
golubev@rfbr.ru

---

### Abstract

The paper considered shortly the story and results of the Russian Foundation for Basic Research and the Ministry of Science, Technology and the Environment of Cuba (RFBR–CITMA) collaboration since the Memorandum of Understanding signed in 2017. A pilot contest of scientific research projects was organized and conducted, as a result of which Russian and Cuban experts had selected 16 projects out of 47 submitted applications in areas of scientific research relevant to our countries. A conference of Russian and Cuban scientists participating in the competition was held in Havana in 2020. Both sides agreed that, thanks to the efforts of the RFBR and CITMA, the scientific cooperation between Cuba and Russia in the field of fundamental research is expanding and strengthening again.

**Keywords:** Russian-Cuban collaboration, contest, fundamental research, scientific projects, RFBR, CITMA.

# Реакции автотрофных и гетеротрофных биологических систем на деградацию материалов в естественных условиях с последующим изучением сукцессионных изменений экосистемы в тропическом климате

М.И. Дасковский, Т.В. Бобырева, С.Ю. Скрипачев

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-53-34006).



**АЛОНСО-ЭРНАНДЕС**  
Карлос  
Центр экологических исследований Сьенфуегоса, Куба



**КАБЛОВ**  
Евгений Николаевич  
Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов, Россия

На территории Центра экологических исследований Сьенфуегоса сформирована необходимая инфраструктура для микробиологических исследований и климатических испытаний материалов с целью последующей оценки взаимодействия продуктов деградации и окружаю-

щей экосистемы (в декабре 2018 г. создана и введена в действие Российско-кубинская станция климатических испытаний материалов и элементов конструкций в тропическом климате Карибского бассейна). Изготовлены и выставлены на экспозицию образцы 36 видов материалов, в том числе образцы металлических материалов, резин, герметиков, лакокрасочных покрытий, органического стекла, поликарбонатных материалов.



Рис. 1. Участок микробиологических стендов, Центр экологических исследований Сьенфуэгоса (Куба).



**ДАСКОВСКИЙ**  
Михаил Исаевич  
Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов



**БОБЫРЕВА**  
Татьяна Викторовна  
Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов



**СКРИПАЧЕВ**  
Сергей Юрьевич  
Всероссийский научно-исследовательский институт авиационных материалов

Проведен анализ параметров морской среды и почвенно-растительных характеристик окружающей экосистемы. Исследована заспоренность воздушной среды на участке, где размещена микробиологическая площадка. Установлено, что в воздухе микробиологической площадки находится 22 морфотипа микроскопических грибов. Заспоренность воздуха составила 586.8 КОЕ/м<sup>3</sup>. Данное видовое разнообразие позволяет предполагать наличие значительного количества организмов-биодеструкторов, способных активно повреждать материалы.

Совместно со специалистами Центра экологических исследований Сьенфуэгоса изучено биоразнообразие морской среды в районе поселка Ранчо Люна (Rancho Luna). Анализ биоразнообразия выполнен по методологии «Metodologia AGRRA 2001» (Kramer&Lang, 2003). В результате анализа выявлен 41 вид кораллов, 30 видов морских губок и 55 видов морских водорослей. Анализ параметров морской среды проведен с применением автоматизированной гидрохимической донной станции.

Продолжены исследования, посвященные развитию принципов создания материалов, содержащих потенциально вредные соединения и одновременно оказывающих минимальное влияние на окружающую среду, при сохранении их служебных характеристик на высоком уровне. На данном этапе проведена оценка возможности применения методов молекулярного дизайна для поиска оптимальной структуры материала, синтезированы модифицирующие добавки для повышения климатической стойкости материалов и исследованы свойства материалов с такими добавками в процессе старения.



**Рис. 2.** Проведение лабораторных микологических исследований совместно с кубинскими специалистами в Центре экологических исследований Сьенфуэгоса (Куба).

Показана возможность использования методов квантовой химии для подбора состава эпоксидного связующего полимерного композиционного материала. Предлагаемый в работе подход основан на конструировании молекулы в программе HyperChem и выполнении расчета энергии системы с последующей оценкой вклада пространственной структуры в устойчивость полимера к внешним воздействиям. На данном этапе работы моделировали структуру молекулы с использованием четырех отвердителей: 1,4-бутилендиамин, м-фенилендиамин, янтарного ангидрида и фталевого ангидрида. Выбор данных отвердителей обусловлен желанием наглядно продемонстрировать отличительные особенности влияния аминогрупп, кислорода и бензольных колец на строение, устойчивость и свойства материалов. С использованием различных методов расчета проведена оценка значений дипольного момента и параметров термодинамической устойчивости системы. Результаты, полученные методом DFT и полуэмпирическим методом AM1, коррелируют между собой и согласуются с литературными данными. Показано, что полуэмпирический метод AM1 может быть успешно применен для расчета структуры и термодинамической устойчивости связующего на основе отвержденной эпоксидно-диановой смолы. На основе рассчитанных термодинамических параметров системы «эпоксидно-диановая смола – отвердитель» сделан вывод о том, что смола с отверждением фталевым ангидридом является наиболее устойчивой, а смола с отверждением м-фенилендиамином наиболее подвержена разрушению. Оба типа отвердителя приняты для дальнейшей работы в условиях ускоренных испытаний и натурной экспозиции в тропическом климате Кубы.



Для проведения ускоренных испытаний использован материал на основе эпоксидного олигомера, отвержденного аминным отвердителем. Композиции на основе эпоксидных олигомеров обладают низкой стойкостью к воздействию УФ-излучения, неустойчивы к термоокислительной деструкции, обладают высоким влагопоглощением. В качестве объектов исследования использовали модельные лакокрасочные композиции на основе эпоксидной смолы DER332, наносимые на пластины из сплава Д16. Композиции отверждали аминным отвердителем Jeffamine D230. Для повышения стойкости к внешнему воздействию использовали модифицирующие добавки, синтезированные Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (бензоил(фенилпирролил)-триазол, бензоилэтинил-фенилпиррол, бензоилэтинилтетраметилтетрагидропирролопиридин, бензоилэтинил-(1-гексил-4,4,6,6-тетраметил)-тетрагидропирролопиридин) и светостабилизатор Тинувин 1130. Количество вводимых светостабилизаторов для всех композиций составило 0,4%мас. на 100%мас. сухой смолы DER332. Ускоренные испытания проводили в аппарате искусственной погоды Атлас–UVCON. Установлено, что введение светостабилизаторов снижает скорость и тепловой эффект реакции полимеризации, а также сдвигает протекание реакции в область более низких температур. Введение светостабилизаторов практически не влияет на глубину протекающих реакций и адгезию модельных лакокрасочных покрытий. Сравнение полученных данных по изменению декоративных и физико-механических свойств показало, что светостабилизаторы проявляют свойства пластификаторов при введении в полимерную матрицу.

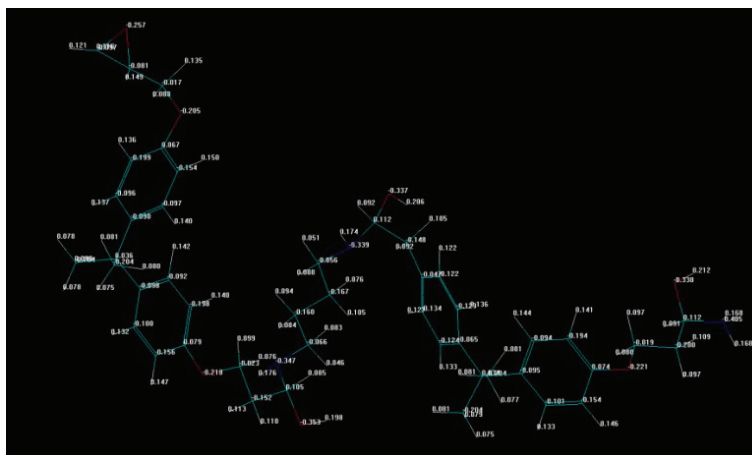


Рис. 3. Структура отвержденной эпоксидно-диановой смолы (отвердитель – 1,4-бутилендиамин).

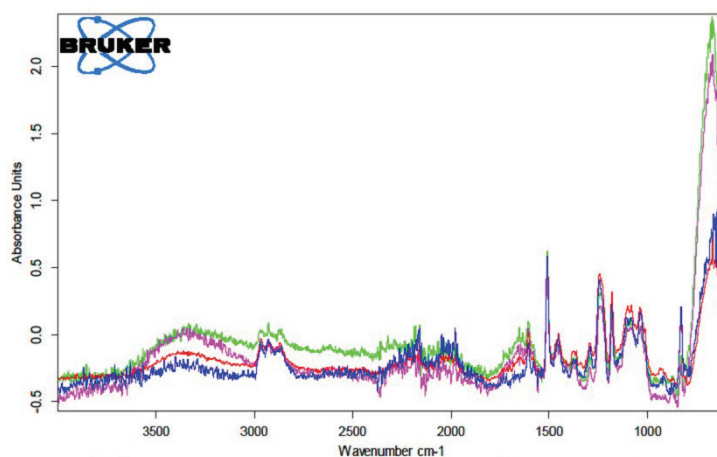


Рис. 4. ИК-спектры модельного ЛКП с бензоил(фенилпирролил)-триазолом в процессе искусственного старения исходного образца (V), после старения – 300 ч (V), 500 ч (V), 750 ч (V).

Скорректированы принципы и подходы определения аэрохимических параметров приморской атмосферы, в том числе с использованием методики определения седиментации хлорид-ионов на испытуемых образцах и опробованием экспериментальных сорбентов для сбора агрессивных компонентов воздушной среды. В целях совершенствования методологии учета аэрохимических параметров атмосферы при изучении протекания атмосферной коррозии проведен анализ различных сорбентов. Для дальнейших работ выбрано пористое полимерное соединение поли(2,6-дифенил-р-фениленоксид), имеющее плотность ~0,25 г/мл и удельную площадь поверхности ~35 м<sup>2</sup>/г.

Одновременно с этим открытая в декабре 2018 г. Российско-кубинская станция климатических испытаний уже сейчас становится своеобразным научным «хабом», позволяющим в значительной степени расширить кооперацию научных организаций, вузов и промышленных предприятий России, Кубы и стран Латинской Америки в изучении влияния экологических факторов и изменения климата на коррозионные процессы металлов, старение полимеров, биоповреждения материалов.

English

# Autotrophic and Heterotrophic Biological Systems Reactions to Artificial Materials Degradation in Natural Conditions and Subsequent Study of Successive Changes in the Ecosystem in a Tropical Climate

*Mikhail I. Daskovskiy*All-Russian Institute Scientific Research of Aviation Materials  
17 Radio Str., Moscow, 105005, Russia  
daskovskiy@gmail.com*Tatyana V. Bobyreva*All-Russian Institute Scientific Research of Aviation Materials  
17 Radio Str., Moscow, 105005, Russia  
bobtana25@gmail.com*Sergey Yu. Skripachev*All-Russian Institute Scientific Research of Aviation Materials  
17 Radio Str., Moscow, 105005, Russia  
s.skripachov@gmail.com

---

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34006).

**Project leaders:***Carlos Alonso-Hernandez*

Centro de Estudios Ambientales de Cienfuegos, Cuba

*Evgeny N. Kablov*All-Russian Scientific Research Institute  
of Aviation Materials, Russia**Abstract**

Samples of 36 types of materials (metals, rubbers, sealants, paint coatings, organic glass, and polymer composites) were manufactured and exhibited at the territory of the Center for Environmental Studies of Cienfuegos (Cuba). The analysis of parameters of the marine environment and soil-plant characteristics of the surrounding ecosystem was carried out. The possibility of application of the quantum-chemical methods for the selection of the composition of an epoxy binder for a polymer composite was shown. Accelerated testing was performed on model formulations based on DER332 epoxy resin cured with Jeffamine D-230 amine hardener. The approaches for determining the aerochemical parameters of the coastal atmosphere were corrected.

**Keywords:** artificial materials degradation modeling, tropical marine ecosystem, aerochemical parameters determination.

## Первые успехи совместной российско-кубинской палеонтологической экспедиции

*Н.В. Зеленков, А.В. Лопатин, Э. Перес Лоренсо,  
Х. Пахон Морехон, Р. Рохас-Консуэгра*

*\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-54-34004).*



**ПЕРЕС ЛОРЕНСО**

**Эстер**

Национальный музей  
естественной истории Кубы, К уба



**ЗЕЛЕНКОВ**

**Никита Владимирович**

Палеонтологический институт  
им. А.А. Борисяка РАН

Большие Антильские острова – один из наиболее важных регионов Земного шара с точки зрения биогеографии как науки о закономерностях распространения организмов в прошлом и в настоящем. Уникальность этой области заключается, с одной стороны, в ее географическом расположении между Северной и Южной Америкой – на путях миграции наземных животных в прошлые эпохи. С другой стороны, крупные острова Карибского бассейна, такие как Куба, представляют собой изолированные морскими водами убежища (рефугиумы), где долгое время сохранялись (и сохраняются до сих пор) архаичные представители животного мира, которые исчезли в других регионах, не выдержав конкуренции с более про-

грессивными и позднее возникшими группами. В дополнение к этому, изолированное положение и довольно крупные размеры Больших Антильских островов делают их важным центром видообразования – появившиеся в этом регионе новые формы затем в ряде случаев расселялись в другие области Южной и Центральной Америки (это показано для летучих мышей и предполагается для некоторых птиц). В эпохи колебаний уровня Мирового океана и климата в позднечетвертичное время процессы видообразования и вымирания на островах Карибского бассейна проявились еще отчетливее, о чем свидетельствует не имеющее аналогов голоценовое вымирание позвоночных на Кубе и других Антильских островах. Все эти факторы в сочетании обуславливают повышенный интерес к истории фаун Кубы как самого крупного острова бассейна и, в частности, к истории фаун позвоночных животных – одних из наиболее ярких и зачастую наиболее уязвимых представителей современного биоразнообразия.

С целью изучения древних фаун позвоночных Кубы на пороге масштабного голоценового вымирания был организован совместный российско-кубинский проект РФФИ,

**ЗЕЛЕНКОВ**

**Никита Владимирович**  
Палеонтологический  
институт им. А.А. Борисяка  
РАН



**ЛОПАТИН**

**Алексей Владимирович**  
Палеонтологический  
институт им. А.А. Борисяка  
РАН

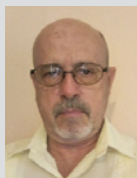
**ПЕРЕС ЛОРЕНСО**

**Эстер**  
Национальный музей  
естественной истории Кубы,  
Куба



**ПАХОН МОРЕХОН**

**Хесус Мария**  
Национальный музей  
естественной истории Кубы,  
Куба



**РОХАС-КОНСУЭГРА**

**Рейнальдо**  
Центр исследований нефти  
Кубы, Куба



и под научным руководством академика РАН А.В. Лопатина начала работу первая в истории двустороннего сотрудничества российско-кубинская палеонтологическая экспедиция, созданная на основании соглашения между Палеонтологическим институтом им. А.А. Борисяка РАН (ПИН РАН) и Национальным музеем естественной истории Кубы [1]. В ее задачи входит исследование ряда перспективных позднечетвертичных местонахождений ископаемых позвоночных на территории Кубы, целенаправленный сбор новых ископаемых остатков и их всестороннее исследование – реконструкция таксономического и экологического состава сообществ позвоночных животных и их изменений во времени. Понимание экологической структуры фаун позволит приблизиться к ответу на вопрос о причинах массовых вымираний в условиях относительно стабильных ландшафтно-климатических характеристик тропических островов.



**Рис. 1.** Битумные озера и связанные с ними местонахождения ископаемых животных Лас-Бреас де Сан-Фелипе в провинции Матансас (Центральная Куба). На верхней фотографии – научный руководитель совместной российско-кубинской палеонтологической экспедиции академик А.В. Лопатин (справа) и начальник экспедиции с российской стороны Н.В. Зеленков на местонахождении в 2018 г.; на нижней – координатор проекта с кубинской стороны Х. Пахон Морехон демонстрирует вязкость природного асфальта.

На всех этапах выполнения проекта осуществляется скоординированная работа российских и кубинских ученых, при этом российская сторона в большей степени отвечает за палеозоологическую часть исследования – коллектив специалистов из ПИН РАН имеет богатый опыт и специализацию на отдельных группах позвоночных: млекопитающих, птицах, пресмыкающихся и земноводных. Участвуют в проекте и специалисты по беспозвоночным (моллюскам и артроподам), чья задача – дополнить общие представления об экологических характеристиках древних фаун. Кубинская часть совместного коллектива включает, кроме палеонтологов и зоологов, также и геологов-палеоклиматологов, исследования которых призваны обогатить представления о тех природных условиях, в которых существовали изучаемые сообщества позвоночных.

В 2018–2019 гг. в рамках проекта состоялось два полевых выезда совместной экспедиции: на систему битумных озер и связанных с ними местонахождений Лас-Бреас де Сан-Фелипе в провинции Матансас (Центральная Куба), а также в пещеру Эль-Аброн в провинции Пинар-дель-Рио на западе острова. Из Лас-Бреас де Сан-Фелипе (рис. 1) известна представительная ассоциация наземных позвоночных, включающая рептилий, разнообразных птиц и эндемичных млекопитающих конца плейстоцена и первой половины голоцена. В результате проведенных в 2018 г. полевых работ удалось обнаружить несколько участков, перспективных для поисков ископаемых остатков. Фауне Лас-Бреас де Сан-Фелипе и перспективам дальнейшей работы с асфальтовыми местонахождениями Кубы посвящена специальная публикация [1].

Необычайно продуктивными оказались раскопки, организованные в 2019 г. в пещере Эль-Аброн – одном из наиболее богатых пещерных местонахождений четвертичной фауны на Кубе (рис. 2, 3).



Благодаря расположению в труднодоступных условиях расчлененного горного рельефа здесь сохранились абсолютно нетронутыми многометровые пылеватые отложения, формировавшиеся во времена последнего ледникового максимума. Уже в позднеплейстоценовое время (примерно 17.5 тыс. лет назад) пещера активно использовалась разнообразными хищными птицами (грифами-индейками и совами) как место для обустройства гнезд, отдыха и переваривания пищи – в результате на дне пещеры скопились и позже захоронились многочисленные кости как самих хищников, так и их жертв – главным образом, грызунов, но также насекомых, рукокрылых, птиц, лягушек, ящериц и змей. Концентрация костей в отдельных слоях в пещере Эль-Аброн настолько велика, что, по сути, ископаемые остатки формируют слабоспрессованную костную брекчию (рис. 4).

Заполнение пещеры костным материалом продолжается по сей день – так, за работой палеонтологов из щелей в сводах пещеры постоянно наблюдали совы-сипухи, а дно пещеры и сейчас покрыто толстым слоем костей современных животных. Однако остатки, накопленные на поверхности пещеры, как выяснилось, представляют совершенно другое фаунистическое сообщество по сравнению с тем, что удастся реконструировать по материалам из более древних слоев [2]. Это говорит о том, что современный животный мир острова во многом отличается от того, что существовал во времена ледникового максимума. Реконструкция этих давно исчезнувших древних сообществ и является главной задачей исследования.

В 2019 г. нашему коллективу совместными усилиями удалось собрать многие сотни тысяч костей ископаемых животных из пещеры Эль-Аброн – этот материал поступил в научные фонды Палеонтологического института в Москве и Национального музея естественной истории в Гаване



Рис. 2. Участники совместной экспедиции 2019 г. в пещеру Эль-Аброн в провинции Пинар-дель-Рио; на заднем плане виден вход в пещеру. (Фотография: Э. Аранда).



Рис. 3. Раскопки в пещере Эль-Аброн. (Фотография: Е.В. Сыромятникова).



Рис. 4. Костяная брекчия из ископаемых остатков животных в пещере Эль-Аброн.



и уже обрабатывается российскими и кубинскими специалистами. И хотя работы только начинаются, уже можно говорить о первых значимых результатах. Так, в плейстоценовых слоях пещеры Эль-Аброн удалось обнаружить костные остатки древних групп позвоночных, которых ранее никогда на острове не находили – мелких птиц тоди (*рис. 5*) и безногих ящериц-амфисбен из семейства *Cadeidae* (*рис. 6*).

Тодиевые и кадеиды – загадочные представители Карибской фауны с малопонятной эволюционной историей. Ближайшие родственники кадеид в настоящее время обитают в Средиземноморском регионе, а вымершие предки современных тоди были найдены в Европе. Нет сомнений, что предки тоди и кадеид заселили Карибский регион еще в палеогеновое время (ок. 33–35 млн. лет назад) и с тех пор сохранились здесь как реликты той далекой эпохи, когда значительную часть планеты покрывали так называемые паратропические леса [3–5].

Находки тоди и кадеид в плейстоценовых отложениях Кубы весьма примечательны: они свидетельствуют о том, что во времена существенных климатических перестроек в позднем плейстоцене фауна позвоночных острова включала не только вымершие виды (на Кубе найдены несколько десятков форм ископаемых позвоночных), но и ряд реликтовых представителей, доживших до настоящего времени. Присутствие амфисбен однозначно указывает на сочета-

ние достаточно теплого тропического или субтропического климата и сухого субстрата, в котором живут эти рептилии. А вот тоди могут населять самые различные биотопы: от засушливых кустарниковых зарослей до высокогорных дождевых лесов. Однако ископаемый тоди из Эль-Аброна морфологически отличается от современного кубинского тоди и, скорее всего, представляет собой близкий, но ныне вымерший вид.

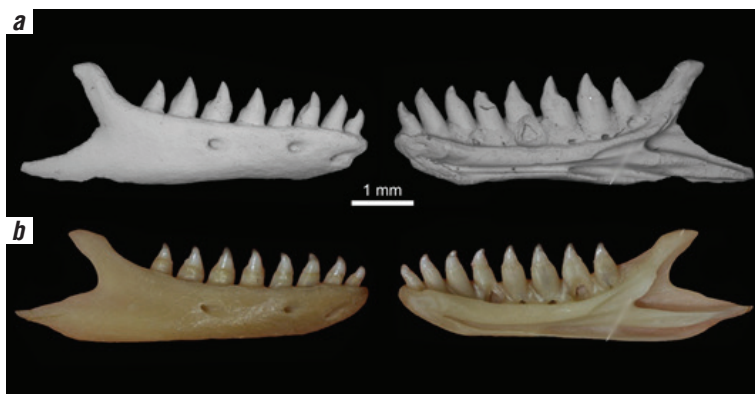
К числу важнейших достижений относятся результаты исследования незонтид (*Nesophontidae*) – эндемичного для островов Карибского региона семейства насекомых-млекопитающих, вымершего около 500 лет назад. Благодаря сборам экспедиции в пещере Эль-Аброн впервые получены данные по смене зубов и аномалиям зубной системы этих животных [6, 7].

Обозначенные находки – только первые результаты изучения полученных материалов. Членам коллектива еще предстоит обработать значительные сборы и выявить детальную структуру плейстоценовых сообществ позвоночных острова. Кроме того, планируется продолжать полевые работы по сбору материалов – в том числе из более глубоких и, следовательно, древних слоев пещеры Эль-Аброн. Разрабатываются также планы по изучению других перспективных пещерных местонахождений в различных регионах Кубы. Нет сомнений, что дальнейшее российско-кубинское сотрудничество в области палеонтологии существенно обогатит имеющиеся представления об истории и эволюции тропических экосистем – одних из наиболее уязвимых в условиях современного техногенного века.

По результатам выполнения проекта опубликованы один обзор, четыре статьи в научных журналах и два кратких сообщения; в печати находится одна статья.



**Рис. 5.** Современный кубинский тоди (а) и ископаемый кораконд из пещеры Эль-Аброн в сравнении с таковым современного вида (б); в – положение кораконда в скелете птицы ([3], с изменениями). (Фотография современного тоди: Э. Аранда).



**Рис. 6.** Нижняя челюсть ископаемой амфисбены из семейства *Cadeidae* из пещеры Эль-Аброн (а) в сравнении с современной кубинской *Cadea blanoides* (б) ([4], с изменениями).

## Литература

1. **А.В. Лопатин, Н.В. Зеленков**  
*Природа*, 2019, №4(1244), 29. DOI: 10.7868/S0032874X19040045.
2. **Н.В. Зеленков, Е.С. Беличенко**  
*В Теоретические и прикладные аспекты палеонтологии. Мат. LXVII сессии Палеонтологического общества при РАН, РФ, Санкт-Петербург, Каргфабрика ВСЕГЕИ, 2021, с. 108–109.*
3. **Н.В. Зеленков, С. Гонсалес**  
*Палеонтологический журнал*, 2020, №4, 93.  
DOI: 10.31857/S0031031X20040170.
4. **E.V. Syromyatnikova, E. Aranda, S.F. Gonzalez**  
*J. Vertebr. Paleontol.*, 2019, 39(6), e1729167.  
DOI: 10.1080/02724634.2019.1729167.
5. **Н.В. Зеленков, Е.В. Сыромятникова, С.Ф. Гонсалес, Э. Аранда**  
*В Биогеография и эволюционные процессы. Мат. LXVI сессии Палеонтологического общества при РАН, РФ, Санкт-Петербург, РФ, Санкт-Петербург, Каргфабрика ВСЕГЕИ, 2020, с. 243–245.*
6. **А.В. Лопатин**  
*Доклады РАН. Науки о жизни*, 2021, 497(1), 118.  
DOI: 10.31857/S2686738921020189.
7. **А.В. Лопатин**  
*Доклады РАН. Науки о жизни*, 2021, 497(1), 125.  
DOI: 10.31857/S2686738921020190

## English

# First Results of the Joint Russian-Cuban Paleontological Expedition

**Nikita V. Zelenkov**

Borissiak Paleontological Institute, RAS  
123 Profsoyuznaya Str., Moscow, 117647, Russia  
nzelen@paleo.ru

**Esther Pérez Lorenzo**

National Museum of Natural History of Cuba  
Obispo 61, Plaza de Armas, Habana Vieja, La Habana, Cuba  
esther@mnhnc.inf.cu

**Alexey V. Lopatin**

Borissiak Paleontological Institute, RAS  
123 Profsoyuznaya Str., Moscow, 117647, Russia  
alopat@paleo.ru

**Jesus Maria Pajón Morejón**

National Museum of Natural History of Cuba  
Obispo 61, Plaza de Armas, Habana Vieja, La Habana, Cuba  
jesusmpajon@gmail.com

**Reinaldo Rojas-Consuegra**

Petroleum Research Center of Cuba  
Churruca 481 e/ Washington y Vía Blanca, Cerro, La Habana, Cuba  
rojas@ceinpet.cupet.cu

\* *The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-54-34004).*

### Project leaders:

**Esther Pérez Lorenzo**

National Museum of Natural History  
of Cuba, Cuba

**Nikita V. Zelenkov**

Borissiak Paleontological Institute, RAS,  
Russia

## Abstract

The Greater Antilles is one of the most important regions of the Globe in terms of both modern and historical biogeography. The current project is aimed to investigate the late Quaternary history of Cuban vertebrate faunas – one of most striking and often the most vulnerable representatives of modern biodiversity. The recently organized joint Russian-Cuban paleontological expedition studies the most promising late Quaternary localities of vertebrate fossils in Cuba. Joint team of paleontologists and geologist collect new fossils and reconstruct the taxonomic and ecological composition of ancient vertebrate communities of Cuba and their changes over time. In 2018–2019, two joint field trips took place: to the system of bitumen lakes of Las Breas de San Felipe in Matanzas province (Central Cuba), as well as to El Abròn cave in Pinar del Rio province in the west of the island. The excavations at El Abron proved to be especially productive: in the Pleistocene layers of the cave it was possible to find bony remains of ancient vertebrate groups that have never been found on the island before – small insectivorous birds todies and limbless cadeid amphisbene lizards. Both groups are mysterious representatives of the Caribbean fauna with a not yet fully understood evolutionary history. These findings indicate that during the period of significant climatic changes in the late Pleistocene, the vertebrate fauna of the islands included not only extinct species, but also a number of relict representatives, which survived to the present. The presence

of amphisbenes unambiguously indicates a combination of a fairly warm tropical or subtropical climate and the dry substrate. But todies can inhabit a variety of biotopes: from arid shrubs to mountain rain forests. However, the fossil tody from El Abron is morphologically different from the modern Cuban Tody and, most likely, is a close, but now extinct species. Among the most important achievements are the results of a study of the Nesophontidae, a family of insectivore mammals endemic to the islands of the Caribbean region, which became extinct about 500 years ago. Thanks to the collection of the expedition in the El Abron cave, the first data on the dental replacement and dentition anomalies of nesophontids were obtained.

**Keywords:** Caribbean biodiversity, Quaternary fossil vertebrates of Cuba, extinction event, Pleistocene, paleontological excavation.

## References

1. **A.V. Lopatin, N.V. Zelenkov**  
*Priroda [Nature Rus.]*, 2019, №4(1244), 29 (in Russian).  
DOI: 10.7868/S0032874X19040045.
2. **N.V. Zelenkov, E.S. Belichenko**  
In *Theoretical and Applied Aspects of Paleontology. Proc. LXVII Session of the Paleontological Society of RAS [Teoreticheskiye i prikladnyye aspekty paleontologii. Mat. LXVII sessii Paleontologicheskogo obshchestva pri RAN]*, RF, Saint Petersburg, Kartfabrika VSEGEI Publ. House, 2021, pp. 108–109 (in Russian).
3. **N.V. Zelenkov, S.F. Gonzalez**  
*Paleontol. J.*, 2020, **54**, 414. DOI: 10.1134/S0031030120040164.
4. **E.V. Syromyatnikova, E. Aranda, S.F. Gonzalez**  
*J. Vertebr. Paleontol.*, 2019, **39**(6), e1729167.  
DOI: 10.1080/02724634.2019.1729167.
5. **N.V. Zlenkov, E.V. Syromyatnikova, S.F. Gonzalez, E. Aranda**  
In *Biogeography and Evolutionary Processes. Proc. LXVI Session of the Paleontological Society of RAS [Biogeografiya i evolyutsionnyye protsessy. Mat. LXVI sessii Paleontologicheskogo obshchestva pri RAN]*, RF, Saint Petersburg, Kartfabrika VSEGEI Publ. House, 2020, pp. 243–245 (in Russian).
6. **A.V. Lopatin**  
*Doklady Biological Sciences*, 2021, **497**(1), 45.  
DOI: 10.1134/S001249662102006X.
7. **A.V. Lopatin**  
*Doklady Biological Sciences*, 2021, **497**(1), 51.  
DOI: 10.1134/S0012496621020071.

## Защита морских берегов

Н.Н. Дунаев, Н.В. Политова, Т.Ю. Репкина, **А.Р. Косьян**, Р.Д. Косьян,  
И.О. Леонтьев, В.В. Крыленко, Х.Л.Х. Марти

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-55-34002).



**МАРТИ**

**Хосе Луис Хуанес**

Институт морских исследований Министерства науки, технологии и окружающей среды, Куба



**ДУНАЕВ**

**Николай Николаевич**

Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН, Россия

Береговая зона моря (БЗМ), включающая берег и сопредельный ему подводный склон, считается колыбелью человечества, важнейшим рекреационным ресурсом. Она имеет большое культурное, эстетическое и историческое значение. Ее экологическое и функциональное состояния часто играют ключевую роль в социально-экономическом обустройстве соответствующего региона. К настоящему времени в пределах БЗМ заметно обострилась экологическая обстановка в связи с перманентным повышением уровня Мирового океана со

скоростью около 1 мм/год и возрастанием антропогенного давления. В силу этих причин совершенно необходимо изучать направление природного развития БЗМ и контролировать уровень антропогенной нагрузки на нее. Особенно уязвимыми являются берега аккумулятивного происхождения. Одними из таких районов являются Анапская пересыпь на северо-восточном побережье Черного моря и западная береговая зона полуострова Икакос Республики Куба, современная динамика которых характеризуется тенденцией постепенного размыва и деградации пляжей, имеющих очень большое народно-хозяйственное значение. Сохранение и поддержание их существования и функционирования становится одной из приоритетных государственных задач.

В рамках международного российско-кубинского проекта № 18-55-34002, финансируемого совместно Российским

**ДУНАЕВ**

**Николай Николаевич**

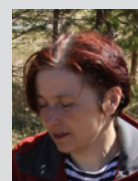
Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН



**ПОЛИТОВА**

**Надежда Вячеславовна**

Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН



**РЕПКИНА**

**Татьяна Юрьевна**

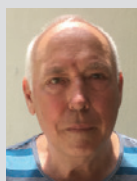
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова



**КОСЬЯН**

**Алиса Рубеновна**

Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова, РАН



**КОСЬЯН**

**Рубен Дереникович**

Южное отделение Института океанологии им. П.П. Ширшова РАН



**ЛЕОНТЬЕВ**

**Игорь Олегович**

Институт океанологии им. П.П. Ширшова РАН



**КРЫЛЕНКО**

**Вячеслав Владимирович**

Южное отделение Института океанологии им. П.П. Ширшова РАН

**МАРТИ**

**Хосе Луис Хуанес**

Институт морских исследований Министерства науки, технологии и окружающей среды, Куба



фондом фундаментальных исследований и Министерством науки, технологий и окружающей среды Республики Куба, на примере указанных районов проводится:

- изучение происхождения, распределения и динамики пляжеобразующего материала крупных аккумулятивных морских береговых форм тропических и умеренных географических широт;
- оценка современного состояния и динамики таких природных объектов;
- обоснование прогноза развития и предложение рекомендаций по поддержанию их устойчивости.

Первый этап работ по проекту осуществлялся автономно: российский коллектив приступил к изучению геолого-геоморфологических, геофизических, литодинамических и гидрологических условий района Анапской пересыпи и сопредельных территорий, а кубинский коллектив проводил мониторинг динамики береговой зоны полуострова Икакос и изыскание мест возможной экскавации песка для пополнения его пляжей.

Анапская пересыпь расположена в умеренных широтах, протягиваясь почти на 45 километров к северу от города Анапы (рис. 1). Этот район занимает ведущее место в России в сфере санаторно-курортного лечения, морского туризма и детского отдыха. Его пляжи шириной 50–200 м образованы знаменитым золотого цвета песком, состоящим из мелких обломков морских раковин и местных горных пород.

По литературным источникам была изучена история происхождения пересыпи [1]. Формированием исходного для нее материала она обязана твердому разветвленному стоку реки Кубани, начиная с 15–8 тысяч лет тому назад (л. н.), когда уровень Черного моря находился на 80–90 м ниже современного как следствие заканчивавшегося к тому

времени плейстоценового ледникового периода. Синхронно с таянием ледников уровень моря поднимался и около 5 тыс. л. н. практически достиг современного положения. Огромный поток аллювиального материала накапливался вблизи отступающего устья реки, постепенно заполняя пространство между отрогами Кавказского хребта и поднятием Таманского полуострова. При повышении уровня моря и постепенном смещении прибойной зоны вверх по склону значительная часть аллювиального материала (преимущественно крупнозернистые пески) в виде береговых подводных валов и сопряженных с ними субаэральных дюн перемещалась вместе с движением береговой линии. После 5 тыс. л. н. аллювий реки Кубани практически не участвовал в формировании пересыпи. Дальнейшее поступление материала шло за счет крупнозернистой части абразионного материала палеомыса Железный Рог Таманского полуострова. Продукты его разрушения вовлекались во вдольбереговой поток наносов и перемещались на юго-восток. Однако после отступления берега в результате морской абразии количество наносов сократилось.

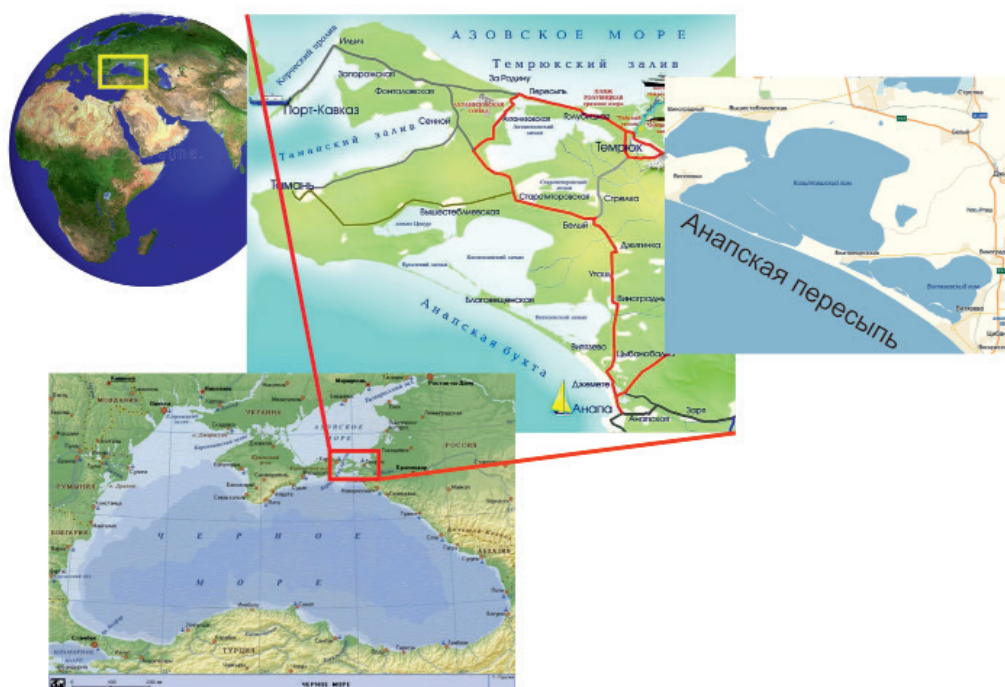


Рис. 1. Географическое положение Анапской пересыпи.

Материала морского происхождения оказалось недостаточно для стабилизации берега пересыпи и она начала размываться.

Во время наших полевых исследований анализировались геолого-геоморфологические, тектонические и палеогеографические условия района Анапской пересыпи [2, 3], но главное внимание было уделено рекогносцировочным морским геофизическим исследованиям высокого разрешения с целью определения запасов песка на подводном склоне. По их результатам составлены карты структурно-тектонического положения пересыпи (рис. 2) и распределения мощностей песка в пределах глубин воды 6–10 м

как зоны изначального здесь штормового перемещения песка к берегу (рис. 3). Варианты мероприятий по сохранению ее устойчивости изучаются, но уже сейчас понятно, что, например, предложения об экскавации песка с подводного склона или береговых дюн неприемлемы.

Расположенная в условиях влажного тропического климата Республика Куба входит в число малых островных государств, которым уделяется разностороннее внимание ООН, принявшей программу по устойчивому их развитию на международной конференции 1994 г. в г. Бриджтаун (Барбадос). В числе конкретных мероприятий по реализации программы является международное сотрудничество в разных направлениях для укрепления их потенциала. Применительно к Кубе одним из таких направлений обозначено расширение международного туризма на основе привлекательности прибрежно-морского курортного отдыха. Жемчужиной курортов Кубы является район Варадеро, расположенный на южной трети полуострова Икакос (рис. 4).



Рис. 2. Неотектоническая позиция расположения Анапской пересыпи: 1 – Анапская пересыпь, 2 – межантиклинорий Крымско-Кавказский прогиб, 3 – структуры Горного Крыма, 4 – структуры Северо-западного Кавказа, 5 – поднятие Палласа, 6 – зона инверсионных складок, 7 – Керченско-Таманский прогиб, 8 – региональный разлом, 9 – Курчанская антиклиналь.

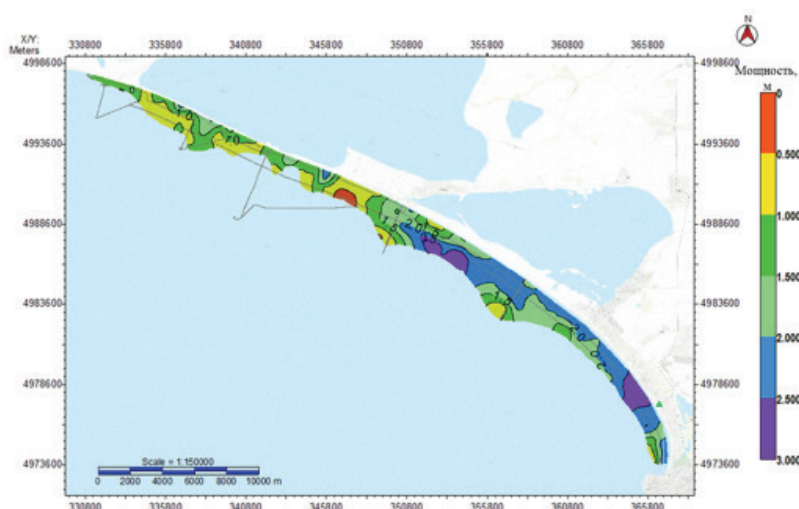


Рис. 3. Карта изобат песчаных отложений на подводном склоне Анапской пересыпи в пределах изобат 6–10 м. Объем песка 104 км<sup>3</sup>.



Рис. 4. Географическое положение полуострова Икакос и района Варадеро.

Последний находится в 130 км к востоку от Гаваны и протягивается в северо-восточном направлении на 22 км при ширине в основании около 0,5 км и до 1,5–2,5 км по мере приближения к дистали. Возраст рельефа полуострова молодой. Его эволюция происходила, главным образом, вследствие новейших вертикальных тектонических движений и влияния кинематики уровня моря в последние 100 тыс. лет. Современный профиль и облик береговой зоны полуострова сформировался в основном в последние 2,5 тыс. лет, когда климатические условия стали практически идентичными современным, а глобальная гидрокинематика морского уровня стала относительно спокойной без существенных колебаний [4]. По западному побережью полуострова развиты прекрасные пляжи шириной 20–50 м, сложенные органогенным песком, в составе которого преобладает детрит раковин фораминифер, карбонатные чешуйки морских водорослей и материал коралловых построек. Пляжи, протянувшиеся здесь примерно на 10 км, на протяжении последних десятилетий входят в пятерку лучших пляжей нашей планеты, а в 2019 г. заняли второе место по данным крупнейшего туристического сайта TripAdvisor [5]. При этом природная динамика и отмечаемый с 70-х годов XX в. перманентный размыв пляжей вызывают большую тревогу.

В сезонной динамике пляжа Варадеро отчетливо выделяются две фазы: длительная весенне-летняя фаза аккумуляции при ветрах восточных румбов и краткая осенне-зимняя фаза размыва при северо-западных ветрах. Сильное негативное влияние на сохранность пляжного комплекса Варадеро оказало строительство в 1956 г. канала в основании полуострова для прохода небольших ры-

боловных судов из залива Карденас во Флоридский пролив (рис. 5).

Выдающиеся в море на 110 м молы канала нарушили естественный процесс вдольбереговой миграции пляжеобразующих береговых наносов, значительная часть которых при движении в их сторону не проходит за канал с последующим сезонным возвращением, как это было до его строительства, а безвозвратно выносится в близко расположенный здесь глубоководный район. Кубинский коллектив определил на сопредельном шельфе район для экскавации песка и провел наблюдения по штормовым изменениям рельефа береговой зоны Варадеро. По взаимной договоренности российский коллектив выполнил специальное дешифрирование разновременных космических снимков рассматриваемой территории Кубы для понимания общей направленности динамики ее берегов (рис. 6). Поскольку доход от туризма в Варадеро составляет более 40% от дохода этой хозяйственной отрасли Кубы, решение проблемы устойчивости его пляжей весьма актуально.





Рис. 5. Местоположение канала Пасо Мало на полуострове Икакос. На врезке: 1 – лагуна Пасо Мало, 2 – канал Пасо Мало, 3 – м. Бернардино, 4 – м. Чапелин, 5 – м. Франсез, 6 – м. Икакос, 7 – м. Молас, 8 – канал Кавама.

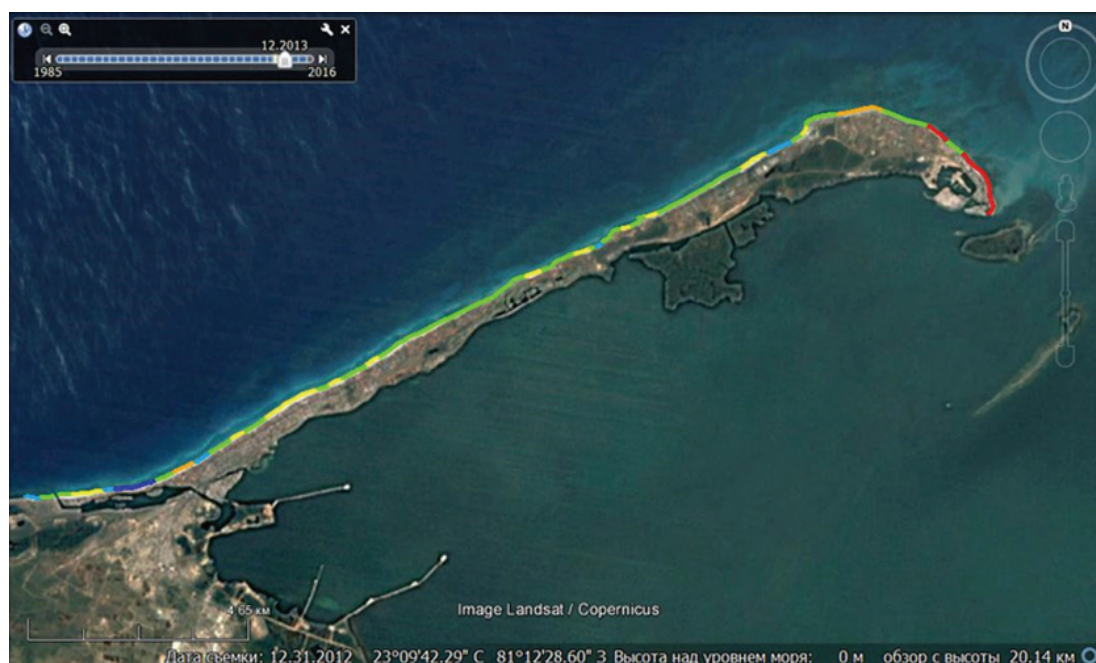


Рис. 6. Динамика западных берегов п-ова Икакос в 2003–2013 гг. Основа – космический снимок Landsat, дата съемки 15.12.2013 г. (<https://www.google.com/earth/>). Смещение береговой линии, м/год, показано цветом линий: зеленая – незначительны или отсутствуют; выдвигание: желтая – менее 1, оранжевая – 1–3, красная – 3–10; отступление: голубая – менее 1, синяя – 1–2.

Одним из перспективных способов берегозащиты в настоящее время считается строительство искусственных пляжей, которые должны отвечать условию равновесия по отношению к экстремальным штормовым воздействиям [6]. В итоге это минимизирует возможные размывы берега в длительной перспективе. Форма и размер таких пляжей оценивается с учетом гео-

лого-геоморфологических, климатических, гидрологических и других условий региона, а также свойств местного пляжеобразующего материала, выбора места его экскавации и способа доставки в береговую зону. Фрагментарное одновременное искусственное намывание песка в район пляжей временно стабилизирует их размыв, но обходится дорого и не решает проблему в долгосрочном плане. При дальнейших исследованиях по проекту предусматривается оценить возможности и способы создания таких пляжей для защиты берегов с привлечением математического моделирования.



Рис. 7. Команда участников проекта. Вверху – начало совместных советско-кубинских исследований, фотография 1978 г. (1 – Дунаев Н.Н., 2 – Косьян Р.Д., 3 – Хосе Луис Хуанес Марти; 4 – Эрнесто Триста); внизу – участники проекта 2019–2020 гг.

## Литература

1. Я.А. Измайлов  
Эволюционная география побережий Азовского и Черного морей. Книга 1. Анапская пересыпь, РФ, Сочи, Лазаревская полиграфия, 2005, 174 с.
2. Р.Д. Косьян, Е.А. Федорова  
Океанология, 2019, 59(5), 8441.  
DOI: 10.31857/S0030-1574595844-851.
3. A.R. Kosyan, B.V. Divinsky  
Oceanologia, 2019, 61(4), 471. DOI: 10.1016/j.oceano.2019.04.003.
4. J.R.H. Santana, R.R. González  
Investigaciones Geográficas, 2002, №049, 43. DOI: 10.14350/ig.30445.
5. Джаз Тур: официальный блог, История успеха: Варадеро в ТОП 3 лучших пляжей мира. (<https://www.jazztour.ru/blog/articles/35253>).
6. N.N. Dunaev, I.O. Leont'yev, T.Y. Repkina, J.L. Juanes Marti  
In Processes in GeoMedia, Vol. I, Springer Geology Ser., Ed. T.O. Chaplina, Switzerland, Cham, Springer Nature Publ., 2020, pp. 83–92. DOI: 10.1007/978-3-030-38177-6\_10.



English

## Sea Coasts Protection

**Nikolay N. Dunaev**

Shirshov Institute of Oceanology, RAS  
36 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117997, Russia  
dunaev@ocean.ru

**Tatiana Yu. Repkina**

Lomonosov Moscow State University  
1 Leninskiye Gory, Moscow, 119234, Russia  
t-repkina@yandex.ru

**Ruben D. Kosyan**

Southern Branch of Shirshov Institute of oceanology, RAS  
1g Prostornaya Str., Gelendzhik, 353468, Russia  
rkosyan@hotmail.com

**Viacheslav V. Krylenko**

Shirshov Institute of Oceanology, RAS  
36 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117997, Russia  
krylenko.slava@gmail.com

**Nadezhda V. Politova**

Shirshov Institute of Oceanology, RAS  
36 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117997, Russia  
politova@ocean.ru

**Alisa R. Kosyan**

A.N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, RAS  
33 Leninsky Ave., Moscow, 119071, Russia  
kosalisa@ya.ru

**Igor O. Leontiev**

Shirshov Institute of Oceanology, RAS  
36 Nakhimovsky Ave., Moscow, 117997, Russia  
igor.leontiev@gmail.com

**José Luis Juanes Martí**

Institute of Marine Sciences of CITMA  
Loma Street No. 14, between 35 and 37, Alturas del Vedado,  
Plaza de la Revolución, Havana, Cuba, 10600  
juanesc@ceniai.inf.cu

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-55-34002).

### Project leaders:

**José Luis Juanes Martí**

Institute of Marine Sciences of Ministry of sciences, technology  
and ambient medium (CITMA) of Cuba, Cuba

**Dunaev Nikolay Nikolaevich**

Shirshov Institute of Oceanology, RAS,  
Russia

### Abstract

Within the framework of grant No. 18-55-34002 of international Russian-Cuban project (founded by Russian Foundation for Basic Researches and the Ministry of Science, Technology and the Environment of Cuba), the study of the origin, distribution and dynamics of beach-forming material of large accumulative coastal forms in tropical and moderate geographical latitudes are carried out. The tasks are to appraise the present state and the dynamics of such natural objects, to substantiate the development forecast and to offer recommendations for maintaining their sustainability. The first stage of the project was carried out autonomously: the Russian team began to study the geological and geomorphological, geophysical, lithodynamic and hydrological conditions of the Anapa bay-bar and the adjacent territories (northern coast of the Black Sea, Krasnodar Krai, Russia), and the Cuban team monitored the dynamics of the coastal zone of the Hicacos Peninsula (Cuba's northern shore, the province of Matanzas) and looked for places of possible sand excavation to replenish its beaches. The Russian team also performed a special decryption of multi-temporal satellite images of the Varadero area (Cuba) under consideration to understand the general direction of its coastal dynamics.

One of the promising methods of coast protection is the construction of artificial beaches, which must meet the condition of equilibrium with respect to extreme storm effects. As a result, this minimizes possible shore erosion in the long run. The shape and size of such beaches are estimated with regard of the geological, geomorphological, climatic, hydrological and other conditions of the region, as well as the properties of the local beach-forming material, the choice of the place of its excavation and the method of delivery to the coastal zone. With further research on the project, it is planned to assess the possibilities and ways of creating such artificial beaches using mathematical modeling.

**Keywords:** beach-forming material, coastal zone degradation, artificial beach, coastal dynamics modeling.

### References

1. Ya.A. Izmaylov  
*Evolutionary Geography of the Azov and Black Seas Coasts, Book 1: Anapa Bay-Bar [Evolutsionnaya geografiya poberezhnyy Azovskogo i Chernogo morey. Kniga 1. Anapskaya peresyp]*, RF, Sochi, Lazarevskaya Poligraphy Publ., 2005, 174 pp. (in Russian).
2. R.D. Kosyan, E.A. Fedorova  
*Oceanology*, 2019, 59(5), 764. DOI: 10.1134/S0001437019050096.
3. A.R. Kosyan, B.V. Divinsky  
*Oceanologia*, 2019, 61(4), 471. DOI: 10.1016/j.oceano.2019.04.003.
4. J.R.H. Santana, R.R. González  
*Investigaciones Geográficas*, 2002, № 049, 43. DOI: 10.14350/ig.30445.
5. Jazz Tour: Official Blog, Success Story: Varadero is in the TOP 3 of the best beaches in the world (in Russian).  
(<https://www.jazztour.ru/blog/articles/35253>).
6. N.N. Dunaev, I.O. Leont'yev, T.Y. Repkina, J.L. Juanes Martí  
*In Processes in GeoMedia, Vol. I, Springer Geology Ser.*, Ed. T.O. Chaplina, Switzerland, Cham, Springer Nature Publ., 2020, pp. 83–92. DOI:10.1007/978-3-030-38177-6\_10.

# Микроскопические паразиты и комменсалы обитателей коралловых сообществ Карибского моря

В.Н. Иваненко, А.В. Чесунов

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-54-34007).



**ПЕРЕС-ГАРСИЯ**  
**Хосе Андрес**  
Гаванский университет, Куба



**ИВАНЕНКО**  
**Вячеслав Николаевич**  
МГУ им. М.В. Ломоносова

Карибский регион включает сотни островов и представляет значительный интерес для морских биологов в силу длительной изолированности и сложной геологической истории этого региона, а также слабой изученности его обитателей. Изучение уникальных и хрупких коралловых сообществ Карибского моря важно для понимания того, как возникли, эволюционировали и расселились его обитатели, как формировались сами сообщества, как взаимодействуют друг с другом обитающие в нем виды и, наконец, какие болезни и паразиты встречаются у обитателей этих сообществ.



**Рис. 1.** Типичный вид склона прибрежного рифа Карибского острова, покрытого разнообразными кораллами и губками. Бухта Кочинос острова Кубы по время сбора материала. Глубина 10–15 м. (Подводная фотография: В.Н. Иваненко).

Такие исследования особенно актуальны в условиях наблюдаемых в последние годы изменений температурных условий и других условий среды обитания, активного вылова прибрежных ресурсов и загрязнения сточными водами. На наш взгляд, особый интерес представляют слабо изученные, но массовые и разнообразные микроскопические беспозвоночные, вступившие в особые симбиотические отношения с кораллами, губками и иглокожими, определяющими уникальный облик прибрежных сообществ Карибских островов (рис. 1).

Характер симбиотических отношений морских беспозвоночных во многих случаях остается неисследованным. Однако симбиотические отношения могут быть определены как паразитические (симбионт наносит вред хозяину), комменсальные (симбионт извлекает пользу без нанесения вреда хозяину) и даже мутуалистические (животные приносят взаимную пользу). Очевидно, что изучение особенности симбиотических отношений малоизучен-

**ИВАНЕНКО**  
**Вячеслав Николаевич**  
МГУ им. М.В. Ломоносова



**ЧЕСУНОВ**  
**Алексей Валерьевич**  
МГУ им. М.В. Ломоносова

ных групп беспозвоночных поможет восполнить пробелы в наших представлениях о жизни и устойчивости коралловых сообществ Карибского региона в условиях современной эпохи – Антропоцена.

Следует отметить, при изучении и оценке состояния коралловых и других сообществ Мирового океана обычно исследуют только макрофауну, то есть достаточно крупных животных, хорошо различимых невооруженным глазом. К этим группам относятся такие группы животных, как: кораллы, морские губки, морские ежи, лилии и звезды, крупные моллюски и ракообразные, а также ряд других таксонов беспозвоночных. К наиболее массовым и разнообразным обитателям морских сообществ относятся также наименее исследованные, обнаруживаемые с помощью микроскопа беспозвоночные, такие, как веслоногие ракообразные (копеподы или Copepoda) и круглые черви (нематоды или Nematoda), длина тела которых варьирует от одной десятой до одного-двух миллиметров. Несмотря на мелкие размеры, общая численность этих групп беспозвоночных превышает численность любой другой группы беспозвоночных, обитающих на планете, включая насекомых. Копеподы и нематоды хорошо известны как свободноживущие обитатели и паразиты разнообразных морских рыб и теплокровных животных. Однако, как показали обзоры литературных источников и баз данных, подготовленные нами в ходе российско-кубинского проекта (финансируемого РФФИ и СГТМА), разнообразные копеподы и нематоды обитают внутри и на поверхности практически всех крупных беспозвоночных Карибского моря: madreporовых кораллах, морских веерах, морских губках, звездах, ежах, змеехвостках, лилиях, и т. д.

Среди симбиотических копепод и нематод выявлены разнообразные паразитические формы, питающиеся тканями хозяев, обитающие в тканях хозяина, в некоторых случаях вызы-

вающие у них галловые разрастания. Некоторые из симбионтов, как оказалось, могут вызывать болезни кораллов. Возможно, что микроскопические симбионты, особенно имеющие колюще-сосущий ротовой аппарат (рис. 2), способны переносить болезнетворные бактерии и вирусы, так же, как кровососущие клещи и насекомые.



Рис. 2. Общий вид микроскопической самки веслоногого ракообразного с колюще-сосущим ротовым аппаратом, обнаруженного на рифообразующих кораллах Карибского моря. Сканирующий электронный микроскоп. (Ориг.).

Целью проекта группой морских биологов, включающей сотрудников, аспирантов и студентов МГУ им. М.В. Ломоносова и Университета Гаваны является проведение оценки состояния видового разнообразия и выяснение особенности строения и биологии копепод и нематод, обитающих на массовых видах беспозвоночных коралловых рифов Карибского региона. Для реализации этой цели участникам необходимо провести сбор и анализ данных, накопленных за историю исследований Карибского моря и других регионов Мирового океана. Необходимо также организовать водолазные сборы материала на глубинах до 40 метров в разных частях Кубы и на других островах региона, в также провести исследование молекулярного и морфологического разнообразия собранных копепод, нематод, а также их хозяев. Решение этих задач оказалось возможным благодаря опыту участников проекта в исследовании копепод и нематод, а также благодаря владению методами легководолазных сборов, методами электронной микроскопии и опытом в исследовании ДНК.

В 2019 и 2020 гг. участники проекта провели сбор материала на южном и северном побережье острова Куба (у городов Гавана и Тринидад, в бухте Кочинос), а также вокруг острова Бонэйр, расположенного в южной части Карибского моря, недалеко от Венесуэлы. Данный материал существенно дополнил материал, собранный ранее российскими участниками проекта на карибских островах Синт-Эстатиус и Кюрасао. Весь материал собран с применением легководолазного снаряжения и подводной фототехники и исследуется в научных лабораториях МГУ и Университета Гаваны молекулярными и микроскопическими методами. Все данные об исследованиях и собранном ранее уни-



кальном материале, исследуемом в МГУ, сведены в единую базу данных, доступную через интернет на международном портале GBIF [1]. База данных включает информацию о 390 пробах симбионтов 47 видов 28 семейств кораллов, иглокожих и морских губок, собранных в 63 местах на четырех карибских островах.

Участники проекта подготовили обзорную статью, основанную на анализе оригинальной базы данных обо всех известных находках симбиотических копепод – симбионтов кораллов, морских губок и иглокожих Карибского региона [2]. В общей сложности обнаружено более 500 находок 115 видов симбиотических копепод, найденных на 80 видах 17 семейств беспозвоночных. Показано, что разнообразие и экология симбиотических копепод в Карибском бассейне представлены разнообразными таксонами и жизненными формами копепод. Показано, что симбиотические копеподы этого региона исследованы неравномерно, как по регионам, так и по хозяевам. Наименее изученными в Карибском море оказались копеподы, обитающие на разнообразных демоспонгиевых губках.

Анализ данных, накопленных за всю историю исследования нематод, обитающих на морских беспозвоночных Мирового океана, позволил составить полное представление о разнообразии и состоянии изученности нематод, находящихся в симбиозе с морскими беспозвоночными [3]. Выявлены общие особенности эволюционного освоения нематодами морских беспозвоночных, отличающие их от нематод, связанных с наземными и пресноводными беспозвоночными (рис. 3).

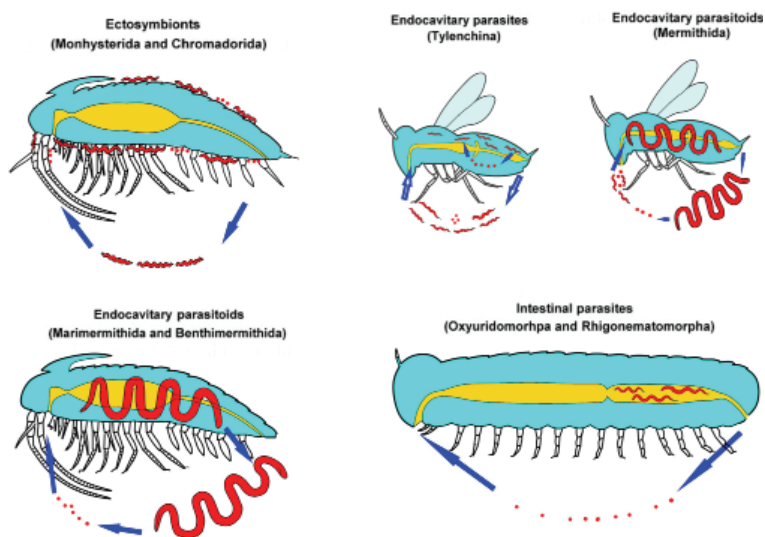


Рис. 3. Сравнение жизненных циклов симбиотических нематод, связанных с морскими (слева) и не морскими беспозвоночными. (Ориг.).

Дело в том, что на суше стартовым биотопом в эволюции паразитизма нематод были сапробиотические очаги (гниющая растительность, компост, навоз) с повышенной плотностью бактериального населения. Обитая в таких субстратах, предки современных паразитических нематод освоили

задние отделы кишечника наземных беспозвоночных и позвоночных, где условия сходны с сапробиотическими (высокая концентрация бактерий, дефицит кислорода, часто – усиленная активность ферментов и повышенная температура), а также выработали специальную расселительную личинку, выдерживающую длительные периоды обезвоживания. Из заднего отдела кишки нематоды освоили физиологически более активные отделы средней кишки и смогли проникнуть во внутренние органы. В море эволюция паразитизма нематод шла по другой траектории. Поскольку морская среда гораздо более гомогенна, и даже внутренние жидкости тела беспозвоночных по составу и концентрации солей мало отличаются от окружающей воды, то переход из внешней среды в полость тела животного-хозяина, минуя агрессивную среду желудка и кишечника, происходил сравнительно легко и не потребовал специальных физиологических и морфологических преобразований. В море у нематод наибольшее распространение получили два типа ассоциаций с крупными организмами-хозяевами – эктокомменсализм/эктопаразитизм на поверхности тела хозяина (явление, невозможное в наземной среде) и паразитирование в полости тела и внутренних органах, но не в кишечнике. Интересные особенности приспособления нематод к симбиозу с морскими беспозвоночными отличаются от таковых у копепод и, очевидно, обусловлены разными условиями среды обитания их предков, обитавших в, а не у поверхности донных грунтов.

Сбор и исследование материала позволил участникам проекта существенно дополнить представление о распространении Синдрома множественных пурпурных пятен у морского веера *Gorgonia ventalina* (рис. 4), который вызван, как оказалось, комплексом ранее неизвестных видов галлообразующих паразитических копепод семейства Lamirpidae [4].

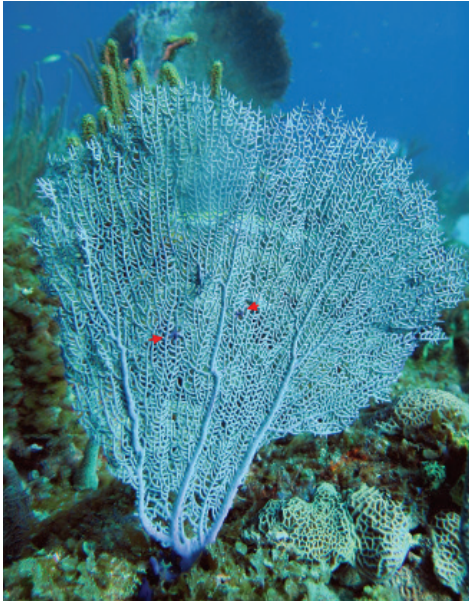


Рис. 4. Морской веер *Gorgonia ventalina* с проявлением Синдрома множественных пурпурных пятен (красные стрелки), вызванного присутствием паразитических копепод. Первая находка проявлений данного синдрома на Кубе. Береговая линия Гаваны, глубина 5–10 м. (Подводная фотография: В.Н. Иваненко).

Следует подчеркнуть, что данный синдром было описано в Карибском море уже много лет назад и, как утверждалось, вызывается грибковой инфекцией. Однако только работа участников проекта наглядно показала, что данные пятнистые образования вызывают именно копеподы нового комплекса видов [5]. Более тщательное изучение ДНК и морфологии этих копепод, проведенное в ходе проекта, выявило наличие не одного, а не менее трех ранее неизвестных видов копепод *Sphaerippe*, а также ранее неизвестные для копепод особенности строения их конечностей и кутикулы. Анализ выявил неполную изоляцию двух из трех видов копепод, обитающих на северном и южном побережье Кубы, и отсутствие неполной изоляции у копепод третьего вида, обитающего в западной части Карибского бассейна. Эти, необычные для Карибского моря, зоогеографические отличия паразитических копепод при довольно однородной ДНК их хозяина могут быть объяснены более слабой способностью к распространению у личинок этих копепод.

Участники проекта провели исследование таксономического, молекулярного и морфологического разнообразия, а также исследование происхождения копепод большого семейства *Asterocheridae*, отличающихся колюще-сосущим ротовым аппаратом и обитающих на карибских губках и рифообразующих кораллах. Выявлен целый ряд новых для науки видов и родов копепод. Значительный интерес представляют микроскопические копеподы, найденные в гигантских ярко-оранжевых и мясистых губках рода *Agelas* и описываемые как новый вид и род. Исследование тонкой морфологии половозрелых самцов и самок этих копепод крайне затруднено их размерами (менее 400 микрон), что требует активного использования электронной микроскопии. Выявлено обособленное положение карибских астерохерид на эволюционном древе копепод, а также однократный эволюционный переход астерохерид к симбиозу с рифообразующими кораллами Карибского моря от предков, обитающих на губках. Значительное разнообразие и обилие симбиотических копепод в пробах, собранных на губках, указывают на длительную коэволюцию копепод с морскими губками и их, до сих пор невыясненное, значение для жизнедеятельности хозяев.

Исследование образцов губок – хозяев симбиотических копепод позволило уточнить молекулярные признаки, а также выявить ранее неизвестные особенности строения их скелетов, включающих трехмерные хитиновые каркасы и биологические активные вещества. Результаты опубликованы в двух статьях журнала *Marine Drugs* [6, 7].

Исследование разнообразия и деталей строения нематод, собранных на демоспонгиевых губках острова Куба, выявило отсутствие крупных представителей семейства *Leptosomatidae*, обычных в губках умеренной широты Северного и Южного полушария. Оказалось, что в тропических губках преобладают мелкие виды других отрядов. Интересно, что в карибских губках видовое разнообразие нематод ниже, чем в окружающем песчаном грунте, но количественное обилие нематод очень высокое; преобладают виды семейств *Desmodoridae* и *Chromadoridae*. Наличие в пробах зрелых яиц в матках самок и многочисленных ювенильных стадий указывают на успешное размножение нематод в губках. Преобладающие в пробах виды (например, представители родов *Acanthopharynx*, *Desmodora*, *Hypodontolaimus*), судя по наличию в ротовой полости мощного подвижного зуба, питаются клетками разнообразных одноклеточных водорослей, грибов и протистов (рисунки 5). Однако у исследованных нами особей кишки оказались пустые, что может свидетельствовать и о роли растворенных веществ в питании этих нематод.

Интересным открытием может оказаться и находка пигментированных, по-видимому, фототрофных, одноклеточных организмов на поверхности нематоды рода *Hypodontolaimus*. Подобные ассоциации фотосинтезирующих водорослей с нематодами ранее не отмечали, и они заслуживают отдельного исследования.

Участники проекта продолжают исследование микроскопических обитателей коралловых сообществ Кубинского архипелага и других районов Карибского региона. Продолжаются работы по описанию новых таксонов, изучению тонкой морфологии и анализу ДНК образцов, собранных на разных хозяевах. Особое внимание при этом уделяется поиску скрытого (криптического) разнообразия и зоогеографических отличий микроскопических симбионтов из разных районов Карибского моря. На базе МГУ при участии кубинских коллег проведены работы по анализу ДНК симбиотических копепоид, позволяющие определить их эволюционное происхождение и наиболее вероятный путь проникновения в Карибский регион. Ведутся работы по уточнению дифференциальных диагнозов и исследованию приспособлений симбионтов к обитанию на морских губках, кораллах и иглокожих. По результатам работ будет дана наиболее полная оценка разнообразия и роли микросимбионтов в жизни обитателей коралловых сообществ Карибского моря, а также определены наиболее важные направления дальнейших исследований. Результаты российско-кубинского проекта с участием морских биологов, а также студентов и аспирантов двух стран апробированы на конференциях, представлены в коллекциях и базах данных, опубликованных и готовящихся к печати статьях. Сотрудничество морских биологов России и Кубы, на наш взгляд, целесообразно продолжать и после завершения проекта.

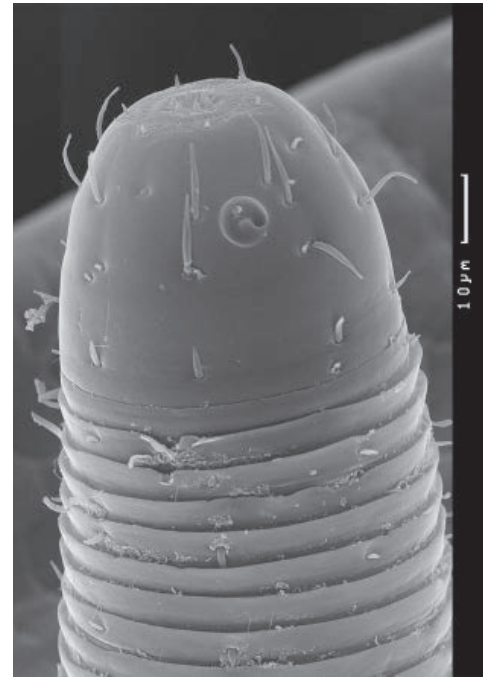


Рис. 5. Голова микроскопической нематоды еще не описанного вида *Desmodora*, обитающего в одной из карибских губок, собранных у города Тринидад, Куба. Сканирующий электронный микроскоп. (Ориг.).

## Литература

1. O. Korzhavina, B. Hoeksema, M. Armenteros, P. Rodríguez García, J. García-Hernandez, V. Ivanenko  
*GBIF: Collection of symbiotic copepods associated with Caribbean invertebrates: Occurrence dataset, Ver. 1.14*, Publ. Lomonosov MSU, Russia, 2020. DOI: 10.15468/7seoi4.
2. O.A. Korzhavina, B.W. Hoeksema, V.N. Ivanenko  
*Contrib. Zool.*, 2019, **88**(3), 297. DOI: 10.1163/18759866-20191411.
3. A.V. Tchesunov, V.N. Ivanenko  
*Integr. Zool.*, 2021. DOI: 10.1111/1749-4877.12595.
4. O.A. Korzhavina, J.D. Reimer, H. Ehrlich, V.N. Ivanenko  
*Symbiosis*, 2021, **83**, 265. DOI: 10.1007/s13199-021-00750-y.
5. V.N. Ivanenko, M.A. Nikitin, B.W. Hoeksema  
*Mar. Biodivers.*, 2017, **47**(1), 79. DOI: 10.1007/s12526-015-0428-3.
6. M. Wysokowski, T. Machalowski, I.A. Petrenko, C. Schimpf, D. Rafaja, R. Galli, J. Ziętek, S. Pantović, A. Voronkina, V. Kovalchuk, V.N. Ivanenko, B.W. Hoeksema, C. Diaz, Yu. Khrunyk, A.L. Stelling, M. Giovine, T. Jesionowski, H. Ehrlich  
*Mar. Drugs*, 2020, **18**(2), 123. DOI: 10.3390/md18020123.
7. C. Klinger, S. Żóttowska-Aksamitowska, M. Wysokowski, M.V. Tsurkan, R. Galli, I.A. Petrenko, T. Machalowski, A. Ereskovsky, R. Martinović, L. Muzychka, O.B. Smolii, N. Bechmann, V. Ivanenko, P.J. Schupp, T. Jesionowski, M. Giovine, Y. Joseph, S.R. Bornstein, A. Voronkina, H. Ehrlich  
*Mar. Drugs*, 2019, **17**(2), 131. DOI: 10.3390/md17020131.

English

## Microscopic Parasites and Commensals of Caribbean Coral Communities

Viatcheslav N. Ivanenko

Lomonosov Moscow State University  
1-12 Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119992, Russia  
ivanenko@mail.bio.msu.ru

Alexei V. Tchesunov

Lomonosov Moscow State University  
1-12 Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119992, Russia  
AVTchesunov@yandex.ru

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-54-34007).

Project leaders:

José Andrés Pérez-Garsía  
Havana University, Cuba

Viatcheslav N. Ivanenko  
Lomonosov Moscow State University, Russia



## Abstract

The study of microscopic symbionts (copepods and nematodes) of the Caribbean region, and especially of the Cuban Archipelago, is necessary to have a better picture for making decisions for conservation and wise use of these unique communities. The full range of planned activities aimed at the study of symbiotic copepods and nematodes living on invertebrates of coral communities of the Cuban Archipelago and other areas of the Caribbean Sea have been carried out. The analysis of literary records of symbiotic copepods and nematodes and samples present in the collection of the Lomonosov Moscow State University is conducted. Together with Cuban colleagues sampling of new material was conducted in the north-west and south-west coasts of Cuba. A molecular and microscopic study of gall-forming copepods of the family Lamippidae parasitizing on the sea fan *Gorgonia ventalina* discovered a complex of three copepod species that cause Multiple purple spots syndrome in the host and exhibit previously unknown zoogeographic pattern for symbionts of a Caribbean coral. Study of microsymbionts associated with marine sponges and corals discovered diversity of nematodes and copepods. Analysis of the morphological and molecular diversity and phylogeny of copepods of the family Asterocheridae as the most diverse symbionts of the Caribbean corals and sponges revealed distinction of the Caribbean asterocherids, as well as the monophyly separate of the asterocherids living on the Caribbean scleractinian corals. The collected material and only partially published results already obtained are an example of the effectiveness of cooperation between Cuban and Russian researchers.

**Keywords:** Caribbean coral community conservation, microsymbionts, copepod, nematode, Cuban-Russian project.

## References

1. O. Korzhavina, B. Hoeksema, M. Armenteros, P. Rodríguez García, J. García-Hernandez, V. Ivanenko  
*GBIF: Collection of symbiotic copepods associated with Caribbean invertebrates: Occurrence dataset, Ver. 1.14*, Publ. Lomonosov MSU, Russia, 2020. DOI: 10.15468/7seoi4.
2. O.A. Korzhavina, B.W. Hoeksema, V.N. Ivanenko  
*Contrib. Zool.*, 2019, **88**(3), 297. DOI: 10.1163/18759866-20191411.
3. A.V. Tchesunov, V.N. Ivanenko  
*Integr. Zool.*, 2021. DOI: 10.1111/1749-4877.12595.
4. O.A. Korzhavina, J.D. Reimer, H. Ehrlich, V.N. Ivanenko  
*Symbiosis*, 2021, **83**, 265. DOI: 10.1007/s13199-021-00750-y.
5. V.N. Ivanenko, M.A. Nikitin, B.W. Hoeksema  
*Mar. Biodivers.*, 2017, **47**(1), 79. DOI: 10.1007/s12526-015-0428-3.
6. M. Wysokowski, T. Machałowski, I.a. Petrenko, C. Schimpf, D. Rafaja, R. Galli, J. Ziętek, S. Pantović, A. Voronkina, V. Kovalchuk, V.N. Ivanenko, B.W. Hoeksema, C. Diaz, Yu. Khrunyk, A.L. Stelling, M. Giovine, T. Jesionowski, H. Ehrlich  
*Mar. Drugs*, 2020, **18**(2), 123. DOI: 10.3390/md18020123.
7. C. Klinger, S. Żóttowska-Aksamitowska, M. Wysokowski, M.V. Tsurkan, R. Galli, I.a. Petrenko, T. Machałowski, A. Ereskovsky, R. Martinović, L. Muzychka, O.B. Smolii, N. Bechmann, V. Ivanenko, P.J. Schupp, T. Jesionowski, M. Giovine, Y. Joseph, S.R. Bornstein, A. Voronkina, H. Ehrlich  
*Mar. Drugs*, 2019, **17**(2), 131. DOI: 10.3390/md17020131.

## Куба расширяет азимутальные горизонты Российской службы Солнца для задач космической погоды

В.М. Богод, А.Г. Тлатов, А.А. Стороженко, С.В. Лесовой,  
М.Р. Урацук, О.П. Родригес, Р.С. Эстрада, П. Сьерра

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-52-34004).



**УРАЦУКА**

**Марта Родригес**

Институт геофизики и астрономии Кубы,  
СИТМА, Куба



**БОГОД**

**Владимир Михайлович**

Санкт-Петербургский филиал Специальной  
астрофизической обсерватории РАН

### Введение

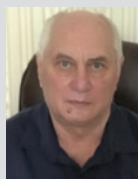
11 сентября 2019 г. исполнилось 50 лет Гаванской радиоастрономической станции (ГРС), возникшей после проведения наблюдения затмения Солнца советской экспедицией. Создание станции было поддержано правительством Фиделя Кастро (рис. 1), и далее при поддержке Главной астрономической обсерватории РАН (ГАО РАН), а потом Специальной астрофизической обсерватории РАН (САО РАН), было проведено ее развитие и подготовлен профессиональный коллектив. В дальнейшем пятеро сотрудников Института геофизики и астрономии (ИГА) Кубы защитили диссертации на соискание ученой степени кандидата наук. Станция проводила регулярные на-

блюдения Солнца на международном уровне, и высокое качество данных обеспечивалось точностью измерения полного потока радиоизлучения Солнца до 2%, что и сейчас считается высоким уровнем качества. Таким образом Куба участвовала в программе советской службы Солнца, и отчеты ГРС регулярно публиковались в журнале «Солнечные данные», издаваемом ГАО РАН. Однако эта деятельность была прервана в 90-е годы и сейчас в рамках проекта «Разработка проекта рекон-

### БОГОД

**Владимир Михайлович**

Санкт-Петербургский филиал Специальной астрофизической обсерватории РАН



### ТЛАТОВ

**Андрей Георгиевич**

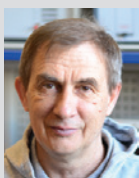
Главная астрономическая обсерватория РАН,  
Горная астрономическая станция ГАО РАН



### СТОРОЖЕНКО

**Антон Анатольевич**

Санкт-Петербургский филиал Специальной астрофизической обсерватории РАН



### ЛЕСОВОЙ

**Сергей Владимирович**

Институт солнечно-земной физики СО РАН

### УРАЦУКА

**Марта Родригес**

Институт геофизики и астрономии Кубы,  
СИТМА, Куба



### РОДРИГЕС

**Омар Понс**

Институт геофизики и астрономии Кубы,  
СИТМА, Куба



### ЭСТРАДА

**Рамзес Сальдивар**

Институт геофизики и астрономии Кубы,  
СИТМА, Куба



### СЬЕРРА

**Пабло**

Институт геофизики и астрономии Кубы,  
СИТМА, Куба

струкции Гаванской радиоастрономической станции для мониторинга солнечной активности и фундаментальных исследований», финансируемого совместно РФФИ и СІТМА, делаются усилия по восстановлению совместных исследований на уровне современных технологий.

### История сотрудничества и задачи проекта

Удачное географическое положение Кубы весьма важно и для восстановления российской службы Солнца. Сегодня возрастает актуальность развития российской Службы космической погоды, которая нуждается в регулярных данных об активности Солнца в широком диапазоне волн. Организация такой службы определяется необходимостью больших научных и прикладных исследований процессов в ближнем Космосе и солнечно-земных связей. В России существует несколько коллективов, ведущих исследования в области космической погоды с использованием зарубежных спутниковых данных, что не всегда обеспечивает надежность результата. После проведения в 2019 г. двух экспедиций участников российского проекта в ИГА Кубы для ознакомления с состоянием станции выяснилось следующее: (1) существует необходимость замены оборудования; (2) отсутствуют квалифицированные специалисты; (3) имеются трудности проведения регулярных наблюдений силами кубинских сотрудников.

В результате обсуждения с кубинской стороной было принято решение о создании патрульной станции нового типа, в которой был бы реализован полностью автоматизированный режим наблюдений. Станции образуют сеть, в которой управляющие команды и данные каждой станции будут доступны как центру, так и обмену между ними. Эти идеи также направлены на воссоздание Российской службы Солнца с использованием большой долготной протяженно-



Рис. 1. а – Член Правительства Кубы Антонио Хименес делает доклад о перспективах астрономии на Кубе 11 сентября 1969 г.; б – радиотелескопы Института геофизики и астрономии Кубы.

сти России на базе сети наземных станций, в которую будет включена и патрульная станция в Гаване. Такое долготное перекрытие для длительных наблюдений Солнца в России и добавление долготы Кубы позволяют перекрыть основную часть времени суток, что делает процесс наблюдения непрерывным. Для этого нужно разместить несколько патрульных станций по всей долготной протяженности России с включением кубинской патрульной станции. Режим работы станции должен быть полностью автоматизированным с удаленным управлением, контролем, сбором и передачей информации. В состав станции включаются радиотелескопы, работающие в диапазонах сантиметровых, дециметровых и метровых волн, и солнечный патрульный оптический телескоп СПОТ (прототип существует на станции ГАС ГАО).

### Цель и идея проекта

Таким образом, выкристаллизовалась общая цель проекта – создание национальной наблюдательной сети Службы Солнца, состоящей из сети патрульных станций,



расположенных по всей территории России (от Камчатки до Крыма), с включением станции в Гаване. В будущем будут изучены вопросы размещения станции в Нижней Калифорнии (Мексика). Такое перекрытие даст возможность непрерывно в течение суток вести наблюдения за активностью Солнца, что для России очень важно и будет уникально по многим вопросам современной космической погоды.

Ключевым элементом этой сети является автоматическая Солнечная патрульная станция, построенная на основе единого проекта с широким применением последних достижений в области астроприборостроения и современных цифровых технологий. Это позволит реализовать процесс наблюдений с удаленным доступом и в безоператорном режиме без использования зарубежных спутниковых данных. По нашим оценкам, для такой задачи достаточно 8–10 однотипных патрульных станций (предполагаемое размещение показано на рисунке 2). Сеть полностью автоматизированных патрульных телескопов (оптических и радио) обеспечит непрерывность наблюдения за солнечной активностью с автоматическим сбором, передачей данных в распределенный центр обработки, их анализом для оперативного прогноза состояния космической погоды. Все патрульные станции будут оснащены всеми необходимыми службами обеспечения, контроля и управления процессом наблюдений.

На рис. 3а представлена схема аппаратуры патрульной станции, которая включает оптический телескоп (СПОТ) для анализа активности в линиях Ca IIK, H-альфа, HeI0830, КВМ, жесткого излучения и магнитограмм диска Солнца. На рис. 3б представлена схема аппаратуры патрульной станции для радиодиапазона, включающая радиоспектрометр сантиметрового диапазона (СМ) для оценки корональных магнитных полей, радиометра ДМ диапазона на волну 10.7 см для дублирования службы чисел Вольфа и радиоспектрометр МВ-диапазона для оценки интенсивности шумовых бурь (ШБ) и корональных выбросов масс (КВМ). Инфраструктура патрульной станции должна обеспечить автоматизированный процесс наблюдений и обмен данными, а также все функции обеспечения температурного режима, влажности, запыленности, контроль и индикацию всех важных параметров, включая антивандальную охрану.

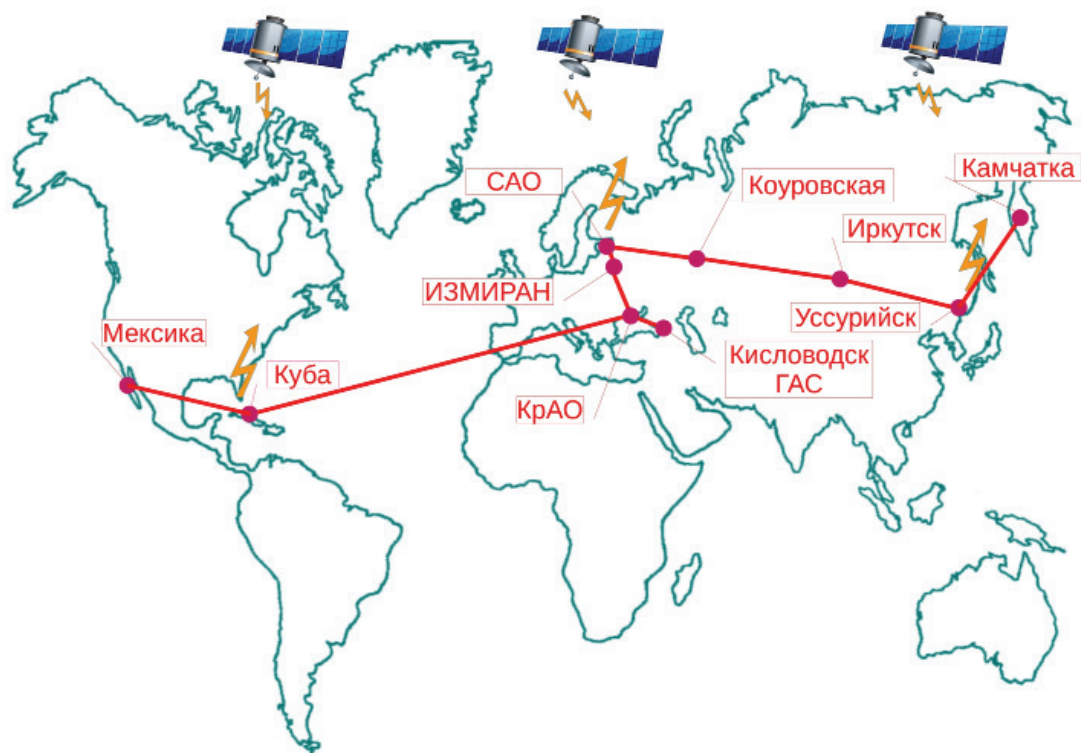


Рис. 2. Планируемое расположение патрульных станций на территории России и за ее пределами для 24-часовых наблюдений активности Солнца.



## Фундаментальные и прикладные цели проекта

Создаваемая сеть будет предназначена для мониторинга, анализа и прогноза следующих явлений:

1. Потоки высокоскоростного солнечного ветра, которые формируются в областях с открытой конфигурацией магнитных полей, вызывая геомагнитные возмущения.

2. Солнечные вспышки, последствия которых достигают Земли в течение от нескольких минут до нескольких часов и могут привести к появлению радиопомех и ошибок в навигационных системах.

3. Солнечные энергетические частицы, которые движутся несколько медленнее и вызывают солнечные радиационные бури, потенциально нанося вред пилотируемой космонавтике.

4. Корональные выбросы массы, которые достигают Землю в интервале до четырех дней, и вызывают геомагнитные бури и влияют на состояние магнитосферы, ионосферы, атмосферы.

5. Потоки жесткого ультрафиолетового и рентгеновского излучения, формируемые в активных областях и во время солнечных вспышек. Повышенный уровень ультрафиолетового излучения может проводить к расширению атмосферы Земли и появлению дополнительного торможения для низкоорбитальных спутников.

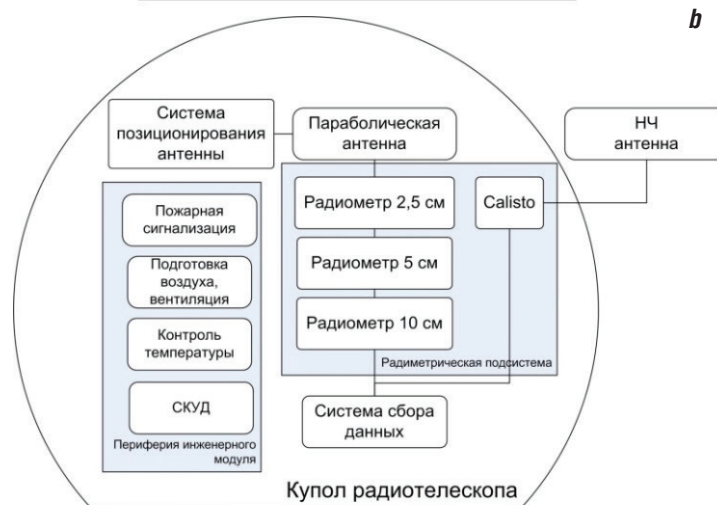
Проект будет реализован с помощью современных методов сбора данных и обмена информацией как внутри создаваемой сети, так и с существующими другими инструментами России, в которых ведутся измерения в оптическом и радиодиапазонах, и будет иметь возможности использовать доступную информацию – как наземную, так и спутниковую.

### Краткий перечень работ первого этапа (2018–2019)

На первом этапе проекты были выполнены следующие работы:



a



b

Рис. 3. a – Архитектура патрульной станции для оптических наблюдений Солнца; b – архитектура патрульной станции для радиоастрономических наблюдений Солнца.

- разработка общей концепции проекта (САО + ГАС ГАО + ИСЗФ + (ИГА Куба));
- разработка принципиальных систем проекта по созданию радиометров метрового диапазона (ИСЗФ);
- разработка инфраструктуры станции; схемы радиометров метрового диапазона; схемы спектрометров СМ и ДМ диапазонов 10.7 см (ИСЗФ + САО);
- ремонт радиометра 4.5 см на ИГА (ИГА Куба) (ИГА + САО + ГАС ГАО);
- анализ данных наблюдений ИГА за 23 и 24 цикл активности (ИГА Куба + ИЗМИРАН + ГАС ГАО);
- состоялся также обмен визитами для оценки состояния станций, уровня исследований и опыта.

### Краткий перечень работ второго этапа (2019–2020)

В работах второго этапа проводилось проектирование патрульной станции; работы по проектированию приемной аппаратуры станции; работы по обеспечению обмена данными в сети станций; создание протокола, банка данных, их архивизация. Было проведено тестирование режима связи между двумя удаленными станциями по протоколу, а также

адаптация оптического телескопа СПОТ ГАС для задач проекта.

По завершении работ в России кубинская сторона примет участие в восстановлении линии (Кисловодск–Гавана) связи, в наблюдениях на волне 4.5 см, а также в обработке данных ИГА периода 23–24 цикла и сопоставлении с данными ГАС ГАО.

Предполагаются дальнейшие визиты сотрудников ИГА в САО и ГАС ГАО для обучения методики наблюдений на современной аппаратуре.

### Примерный план работ коллектива в течение третьего этапа (2020–2021)

#### 1. Проектирование патрульной станции (продолжение):

- тестирование технических возможностей наблюдательной станции по обмену данными между двумя постами долготной сети и сбором данных с выбранных спутников, отслеживающих поведение Солнца в различных энергетических диапазонах (ГАС ГАО + САО + ИСЗФ + ИЗМИРАН);

- создание банка оперативной информации для стороннего пользователя (ГАС ГАО + САО + ИСЗФ);

- включение в систему прогностических критериев активности Солнца и моделей, учитывающих текущую активность (ИЗМИРАН + ГАС ГАО + САО + ИСЗФ).

#### 2. Разработка базы данных по космической погоде:

- сбор всей имеющейся открытой информации по основным параметрам космической погоды (ИЗМИРАН + ГАС ГАО);

- загрузка в базы данных подготовленной информации о параметрах космической погоды (ИЗМИРАН + ГАС ГАО + САО);

- пополнение баз данных по космической погоде новой информацией (2021) и методика сопоставления с данными Службы Солнца (ИЗМИРАН + ГАС ГАО + САО);

- разработка и внедрение программного комплекса по автоматическому сбору и обновлению новыми данными базы данных по Службам Солнца и космической погоде в реальном времени (ИЗМИРАН + ГАС ГАО + САО).

### Перспективы развития проекта

В приведенных выше планах работ по проекту представлены наиболее значимые объемы работ, распределенные между участниками. Уже сейчас есть уверенность, что работы идут в правильном направлении и будут реализованы при выделении финансирования.

Непрерывность наблюдения активности Солнца дает возможность использовать многочисленные критерии прогноза явлений космической погоды, и перспективы этой работы становятся всё более актуальными как для фундаментальных задач исследования Солнца, так и для прикладных задач в области круглосуточного мониторинга КП.

### Публикации

За прошедший период в рамках совместных работ по проекту опубликовано 11 статей, сделано девять докладов на пяти научных конференциях.

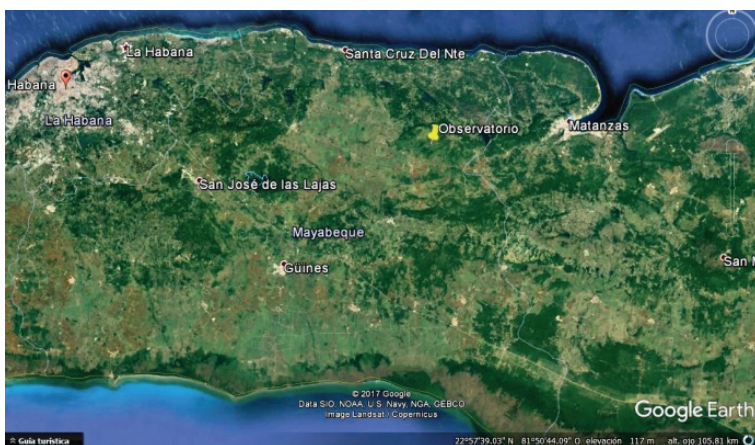


Совместная работа радиоастрономов России (В.М. Богод, А.А. Стороженко) и сотрудников ИГА Кубы (Рамзес С. Эстрада, Пабло Сьерра) на станции в Гаване в феврале 2019 г. На фотографии справа – В.М. Богод и Пабло Сьерра у радиотелескопа RT-3





Обсуждение плана работ российской экспедиции в мае 2019 г.



Место будущей обсерватории (вблизи города Матанзаса) и строительство первого здания

English

## Cuba Expands the Azimuth Horizons of the Russian Solar Observation Service for Space Weather Tasks

**Vladimir M. Bogod**

St. Petersburg Branch of Special Astrophysical Observatory, RAS  
65 Pulkovskoe Hwy., Saint-Petersburg, 196140, Russia  
vbog\_spb@mail.ru

**Anton A. Storozhenko**

St. Petersburg Branch of Special Astrophysical Observatory, RAS  
65-1au Pulkovskoe Hwy., Saint Petersburg, 196140, Russia  
acs-work@mail.ru

**Martha Rodriguez Uratsuka**

Institute of Geophysics and Astronomy of Cuba, CITMA  
Calle 212, #2906, % 29 y 31, La Coronela, La Lisa,  
La Habana, CP 11600  
udy@iga.cu

**Ramses Zaldívar Estrada**

Institute of Geophysics and Astronomy of Cuba, CITMA  
Calle 212, #2906, % 29 y 31, La Coronela, La Lisa, La Habana, CP 11600  
ramses@iga.cu

**Andrei G. Tlatov**

Central Astronomical Observatory at Pulkovo, RAS  
Kislovodsk Mountain Astronomical Station of CAO, RAS  
P. O. box 145, 100 Gagarin Str., Kislovodsk, 357700, Russia  
tlatov@mail.ru

**Sergey V. Lesovoi**

Institute of Solar-Terrestrial Physics, SB RAS  
P. O. box 291, 126a Lermontov Str., Irkutsk, 664033, Russia  
svlesovoi@gmail.com

**Omar Pons Rodriguez**

Institute of Geophysics and Astronomy of Cuba, CITMA  
Calle 212, #2906, % 29 y 31, La Coronela, La Lisa, La Habana, CP 11600  
omarpons@iga.cu

**Pablo Sierra**

Institute of Geophysics and Astronomy of Cuba, CITMA  
Calle 212, #2906, % 29 y 31, La Coronela, La Lisa,  
La Habana, CP 11600  
sierraftp@gmail.com

---

\* *The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-52-34004).*

**Project leaders:**

**Martha Rodriguez Uratsuka**  
Institute of Geophysics and Astronomy of Cuba, CITMA, Cuba

**Vladimir M. Bogod**  
St. Petersburg Branch of Special Astrophysical Observatory,  
RAS, Russia

## Abstract

---

The project is dedicated to the development of technical and scientific implementation of the ground service of the Sun and the Space Weather service. An automatic patrol station is being designed. Experiments will be conducted on models of a new type of radiometer, and an adaptation of the created STOP optical telescope at Kislovodsk Mountain Astronomical Station (branch of RAS Pulkovo Central Astronomical Observatory) will be carried out for these purposes. Communication systems between network elements (patrol stations) will be worked out. Software for management and data collection systems is being developed. An experiment is planned to exchange data between two remote points of the network on the territory of Russia and others. However, additional funds are needed for the final implementation of ground-based Solar and Space Weather services. It is planned that such an application will be supported by the Ministry of Science of Russia due to the great not only scientific, but also geopolitical importance of this system. Similar systems in the United States are available for civilian and military use and are based on expensive satellite observatories. The Russian ground service that is being developed will solve these problems more reliably, with lower costs and more efficiently.

**Keywords:** Sun, activity forecast, optical radiation, radio, energetic particles, monitoring equipment.



## Нанотехнологии в разработке новых систем доставки лекарств

Т.В. Букреева, М.А. Ванцян, Й. Гонсалес-Альфари

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект №18-53-34007).



**ГОНСАЛЕС-АЛЬФАРО**

**Йорексис**

Кубинский центр передовых исследований, Куба



**БУКРЕЕВА**

**Татьяна Владимировна**

НИЦ «Курчатовский институт»

Научные группы из Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» и Кубинского центра передовых исследований (Cuban Center for Advanced Studies) выполняют совместную работу под названием «Нанотехнологии в разработке новых систем доставки лекарств». Руководители проекта: с кубинской стороны – Йорексис Гонсалес-Альфари (Yorexis Gonzalez-Alfaro), директор по исследованиям (Director of Investigations), с российской стороны – Татьяна Владимировна Букреева, начальник лаборатории нанокапсул и адресной доставки лекарственных средств Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий (рис. 1).

Цель проекта – на основе нанотехнологий разработать общие подходы для конструирования новых эффективных и безопасных систем доставки лекарств. Задачами проекта стало изучение физико-химических процессов получения и модификации микро- и наноразмерных неорганических, органических и гибридных частиц и капсул, перспективных для

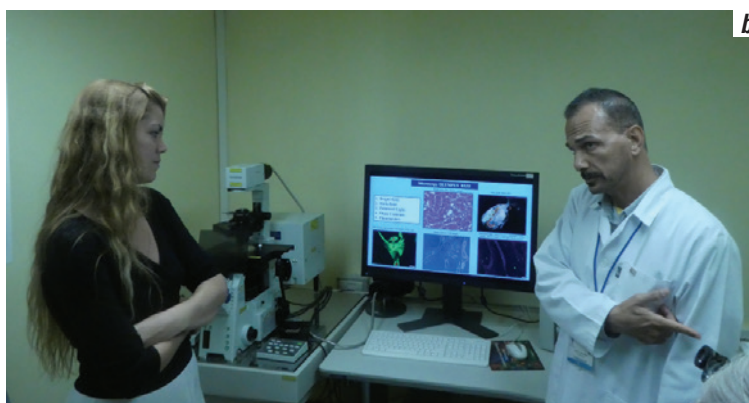
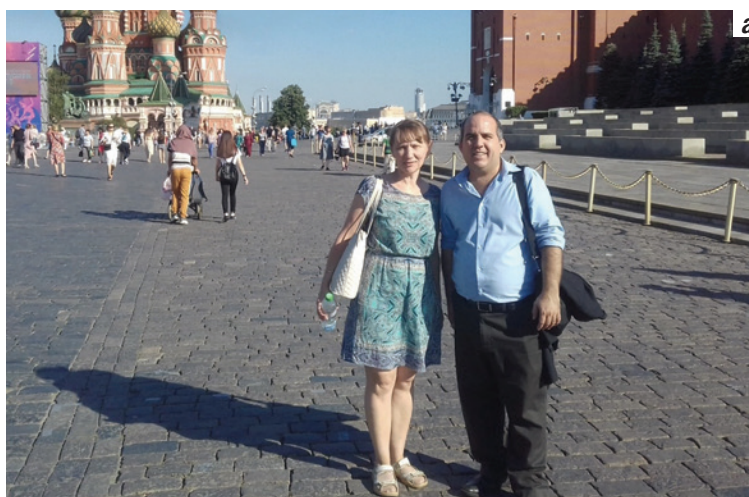


Рис. 1. а – Руководители проекта «Нанотехнологии в разработке новых систем доставки лекарств» Т.В. Букреева и Й. Гонсалес-Альфари во время визита последнего в Москву; б – совместные российско-кубинские исследования в Кубинском центре передовых исследований.

**БУКРЕЕВА**

**Татьяна Владимировна**  
НИЦ «Курчатовский институт»



**ВАНЦЯН**

**Михаил Артаваздович**  
НИЦ «Курчатовский институт»

**ГОНСАЛЕС-АЛЬФАРО**

**Йорексис**  
Кубинский центр передовых исследований, Куба

медицины и медицинской диагностики. При этом особое внимание уделяется вопросам безопасности использования таких систем как для пациентов, так и для окружающей среды.

Эффективная система здравоохранения, созданная на Кубе, признана одной из лучших в мире. Изоляция страны способствовала разработке оригинальных лекарственных препаратов, и уникальный опыт кубинских исследователей в области создания медицинских средств задействован при выполнении российско-кубинского проекта. Курчатовский же институт является флагманом нанотехнологических разработок как в России, так и во всем мире. Высокий уровень специалистов, использование комплекса высококлассного исследовательского оборудования и большой научный задел способствуют успешной реализации проекта.

Первые этапы работ были посвящены созданию магнитных носителей лекарственных веществ – магнитных наночастиц и модифицированных ими органических мицелл и капсул. Такие объекты могут применяться как для доставки лекарств под действием магнитного поля, так и для диагностических целей (например, в качестве контрастного агента для метода магнитно-резонансной томографии). Кроме того, известно использование магнитных наночастиц в противоопухолевой терапии – гипертермии, принцип которой основан на гибели раковых клеток при разогреве магнитных наночастиц под действием магнитного поля. При этом в биомедицине чаще всего применяются наночастицы магнетита  $Fe_3O_4$  благодаря их уникальным магнитным свойствам, биосовместимости, способности к биологическому разложению.

В ходе выполнения проекта оптимизированы способы синтеза наночастиц магнетита – выбраны концентрации реагентов, температура и время проведения процессов. Был задействован опыт коллег из Кубинского центра передовых исследований в этой области, в дальнейшем модификация органических частиц и капсул проводилась магнитными наночастицами, синтезированными кубинской стороной (рис. 2а). Наночастицы были охарактеризованы широким спектром физических методов – от динамического рассеяния света до мёссбауэровской спектроскопии. Предварительные исследования были осуществлены на Кубе, а затем

более детальное изучение структуры и свойств наночастиц проведено в Курчатовском институте.

Были получены результаты по созданию и исследованию магнитных нано- и микрокапсул. Заключение лекарственного вещества в капсулы позволяет многократно снизить побочные эффекты препарата на организм и обеспечивает его долгосрочное действие. Кроме того, капсулы включают существенно большее количество действующего вещества по сравнению с частицами и способны защищать активный компонент от воздействия внешней среды. Модификация капсул магнитными наночастицами позволяет использовать эти носители для магнитной доставки, а также осуществлять управляемое вскрытие капсул под действием внешних физических стимулов, например, магнитного поля.

Капсулы были получены последовательной адсорбцией положительно и отрицательно заряженных полимерных ионов (полиэлектролитов) на сферические частицы карбоната кальция с последующим растворением этих частиц-ядер. На третий слой, слой поликатиона, были адсорбированы отрицательно заряженные наночастицы магнетита, после чего проведено нанесение еще трех полимерных слоев. Методом просвечивающей электронной микроскопии продемонстрировано достаточно равномерное распределение магнитных наночастиц по полимерной оболочке (рис. 2б). Впервые было показано, что воздействие низкочастотного магнитного поля может изменять проницаемость таких капсул и способствовать высвобождению заключенного в них вещества. Происходящие в оболочке капсулы процессы связаны с вращением магнитных наночастиц в переменном магнитном поле, при котором происходит периодическое «натяжение» и «сжатие» полимерных слоев. Такого рода деформации могут приводить к разрыву связей в полимерах, повышая проницаемость оболочек капсул.

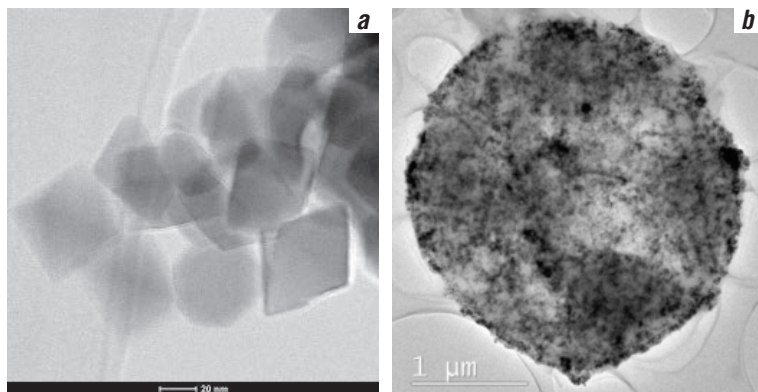


Рис. 2. Изображения в просвечивающем электронном микроскопе наночастиц магнетита (а) и модифицированных наночастицами полимерных капсул (б).



Другим подходом, использованным в проекте для формирования капсул, была самоорганизация наночастиц на поверхности капель масла эмульсии (получение так называемых эмульсий Пикеринга) с последующим нанесением полимерных слоев. Для создания самоорганизованного слоя были выбраны биосовместимые наночастицы  $\text{SiO}_2$ , а также наноалмазы, являющиеся перспективным материалом для биомедицины благодаря механической прочности, химической инертности и способности к флуоресценции. Выбраны соотношения компонентов,  $\text{pH}$  среды, способ перемешивания системы. Полученные эмульсии охарактеризованы комплексом физико-химических методов; на капли наиболее устойчивой (рис. 3) проведена последовательная адсорбция полианионов, поликатионов и магнитных наночастиц. В результате капсулы демонстрируют чувствительность к приложенному магнитному полю – перемещаются под действием постоянного магнита (рис. 4).

В настоящее время одними из самых перспективных носителей лекарств считаются полимерные наночастицы на основе полилактидгликолидов (ПЛГ), так как они биосовместимы и биоразлагаемы и благодаря этому разрешены для применения в медицинской практике. В ходе проекта исследовали модификацию этих объектов магнитными частицами диаметром 8–10 нм, синтезированными кубинской стороной. Наночастицы вводили в систему при получении ПЛГ-частиц методом простых эмульсий. Удалось получить полимерные частицы, по размеру не превышающие 200 нм и чувствительные к внешнему магнитному полю. При этом методом просвечивающей электронной микроскопии была показана локализация наночастиц в областях поверхности полимерных носителей (рис. 5).

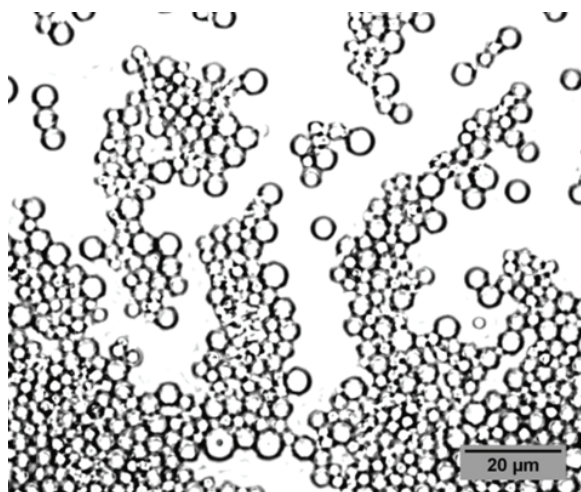


Рис. 3. Микрофотография эмульсии, стабилизированной наночастицами.

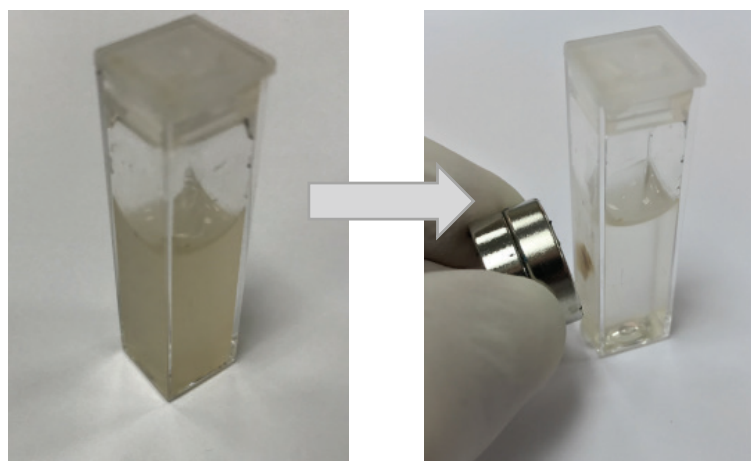


Рис. 4. Чувствительность к магнитному полю капсул, полученных на основе эмульсии Пикеринга.

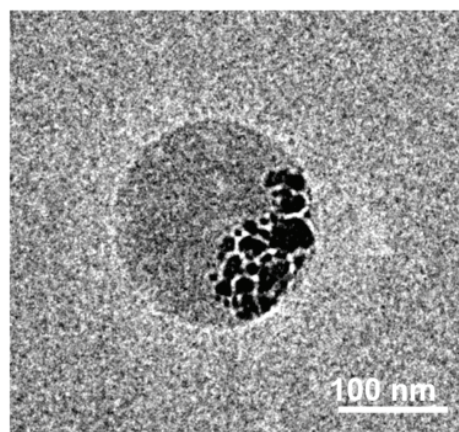


Рис. 5. Изображение в просвечивающем электронном микроскопе частицы из полилактидгликолида с наночастицами магнетита.

Таким образом, была изучена и сопоставлена эффективность модификации магнитными наночастицами трех перспективных носителей лекарств – капсул двух типов и полимерных частиц. В этих работах руководитель проекта

с кубинской стороны участвовал в ходе своего двухнедельного визита в Курчатовский институт в июне 2019 г. Разработанные лабораторные методики получения и модификации капсул в ближайшее время будут реализованы в Кубинском центре передовых исследований.

Так как важным вопросом является безопасность нанобъектов для окружающей среды, в рамках проекта было также проведено исследование влияния магнитных наночастиц различного состава на рост почвообразующих микробов. Токсические в отношении микробов эффекты выявлены только для кобальт- и никельсодержащих нанобъектов, наночастицы магнетита вплоть до достаточно высоких концентраций были для них безопасны.

По полученным в ходе реализации проекта результатам опубликованы две статьи [1, 2].

Дальнейшие работы в рамках проекта будут посвящены поверхностной модификации капсул и частиц, перспективных в качестве средств доставки лекарств, с целью регуляции их взаимодействия с клетками определенных типов.

В частности, будет изучена возможность адсорбции молекул, снижающих иммунную реакцию на введение носителей в организм. Также будут исследованы процессы включения и высвобождения модельных лекарственных веществ различной природы в разработанные частицы и капсулы. Благодаря глубокому изучению взаимосвязи аспектов получения и модификации носителей лекарств с их свойствами, эффективностью и безопасностью в результате выполнения проекта будут выбраны нанобъекты, наиболее перспективные в качестве новых средств доставки лекарств и выработаны рекомендации к переходу в область создания новых лекарственных форм.

## Литература

### Основные публикации по результатам проекта

1. K.V. Palamarchuk, M.A. Vantsyan, R. Kamyshinsky, Y. González-Alfaro, T.V. Bukreeva  
*Int. J. Nanotechnol.*, 2019, **16**(6/7/8/9/10), 510.  
DOI: 10.1504/IJNT.2019.106622.

2. И.А. Бурмистров, Д.Б. Трушина, Т.Н. Бородина, М.М. Веселов, Н.Л. Клячко, В.Б. Зайцев, Y. Gonzalez-Alfaro, T.V. Bukreeva  
*ЖТФ*, 2020, **90**(9), 1428.  
DOI: 10.21883/JTF.2020.09.49672.405-19.

English

## Nanotechnologies in Elaboration of Novel Drug Delivery Systems

*Tatiana V. Bukreeva*

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademika Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia  
Bukreeva\_TV@nrcki.ru

*Mikhail A. Vantsyan*

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademika Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia  
Vantsyan\_MA@nrcki.ru

*Yorexis González-Alfaro*

Cuban Center for Advanced Studies (CEA)  
Km 1 1/2 Carretera de San Antonio, Valle Grande, La Lisa,  
La Habana, 17100, Cuba  
yorexis.gonzalez@gmail.com

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34007).

### Project leaders:

*Yorexis González-Alfaro*

Cuban Center for Advanced Studies (CEA), Cuba

*Tatiana V. Bukreeva*

National Research Center “Kurchatov Institute”, Russia

## Abstract

Scientific groups from National Research Center “Kurchatov Institute” and Cuban Center for Advanced Studies are conducting joint research “Nanotechnologies in Elaboration of Novel Drug Delivery Systems”. Aim of



the project is development of nanotechnological principles for creation of safe and efficient drug delivery systems. Project tasks were investigations of physicochemical processes of preparation and modification of micro- and nanoscale inorganic, organic and hybrid particles and capsules, promising for medicine and medical diagnostics. First stages were focused on creation of magnetic drug carriers. Synthesis techniques for magnetite particles were optimized. Further, magnetic nano- and microcapsules were created and characterized. Capsules were prepared by consecutive adsorption of positively and negatively charged polymeric ions (polyelectrolytes) and magnetite nanoparticles. It was shown for the first time that applying low-frequency magnetic field may change permeability of such capsules favoring release of encapsulated substances. Another approach implemented in the project was self-organization of nanoparticles on oil emulsion droplets surface. Subsequently, polymer layers (including layers with magnetic nanoparticles) were deposited resulting in capsules formation. Modification of poly(lactide-co-glycolide) particles by magnetite nanoparticles was investigated. Carriers were sensitive to outer magnetic field; carriers' size did not exceed 200 nm. Environmental impact of developed nanoobjects was estimated. For this purpose, influence of magnetic nanoparticles on soil-forming microbes was studied. Magnetite nanoparticles were environmentally friendly up to rather high concentrations. Further studies will focus on surface modification of advanced drug carriers aiming at adjusting their interactions with cells. Inclusion and release of model drugs will be considered. Thus, a deep study on correlation between preparation, modification features of drug carriers and their properties, safety and efficiency will be performed. The most promising (as novel drug delivery systems) objects will be chosen.

**Keywords:** magnetic drug carriers, magnetite nanoparticles, permeability of magnetic nanocapsules, self-organization of nanoparticles.

## References

### Flagship publications of the project

1. K.V. Palamarchuk, M.A. Vantsyan, R. Kamyshinsky, Y. González-Alfaro, T.V. Bukreeva  
*Int. J. Nanotechnol.*, 2019, **16**(6/7/8/9/10), 510.  
DOI: 10.1504/IJNT.2019.106622.

2. I.A. Burmistrov, D.B. Trushina, T.N. Borodina, M.M. Veselov, N.L. Klyachko, V.B. Zaitsev, Y. González-Alfaro, T.V. Bukreeva  
*Techn. Phys.*, 2020, **65**, 1370.  
DOI: 10.1134/S1063784220090108.

## Исследование агрегации белков в условиях экзогенного стресса с помощью ЯМР и других физико-химических методов

В.И. Чижик, С.О. Рабдано

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-53-34003).



**КАБАЛЬ**  
Карлос Альберто  
Университет Гаваны



**ЧИЖИК**  
Владимир Иванович  
Санкт-Петербургский государственный университет

Фундамент для сотрудничества в рамках российско-кубинского проекта «Исследование агрегации белков в условиях экзогенного стресса с помощью ЯМР и других физико-химических методов» был заложен еще в конце прошлого века. Всё началось с поступления в аспирантуру Санкт-Петербургского (в то время Ленинградского) государственного университета руководителя проекта с кубинской стороны – Карлоса Альберто Кабала Мирабала. В СПбГУ при подготовке кандидатской диссертации К. Кабаль занимался исследованием ядерной магнитной релаксации в растворах электролитов под руководством руководителя проекта с российской стороны – Владимира Ивановича Чижика. В то время В.И. Чижик неоднократно посещал Кубу для чтения лекций, изготовления и настройки спектрометров магнитного резонанса (ЯМР). Его визиты придали большой импульс исследованиям с помощью ЯМР на Кубе. В феврале 2018 г. Кубинское физическое общество наградило В.И. Чижика за большой вклад в развитие методов ЯМР на Кубе специальным дипломом.

Совместный интерес к фундаментальным медицинским исследованиям и фармацевтическому производству вовлек в проект по исследованию агрегации белков несколько организаций с российской и кубинской сторон. В первую очередь, партнерами в проекте, финансируемом Российским фондом фундаментальных исследований и СІТМА, являются СПбГУ и университет Гаваны, но существенный вклад вносит также и Центр геномной инженерии и биотехнологии Гаваны. Исполнители проекта с кубинской и российской

сторон поддерживают не только деловые, но и дружеские отношения.



Слева направо: Хулио Агилар, Владимир Чижик, Карлос Кабаль, Севастьян Рабдано

Проект, исполняемый командой российских и кубинских ученых, сфокусирован на изучении физико-химических особенностей агрегации белков и других сопутствующих молекулярных процессов с целью поиска возможных способов контроля и управления агрегацией белков. В общих чертах наш подход к изучению агрегации белков заключается в рассмотрении

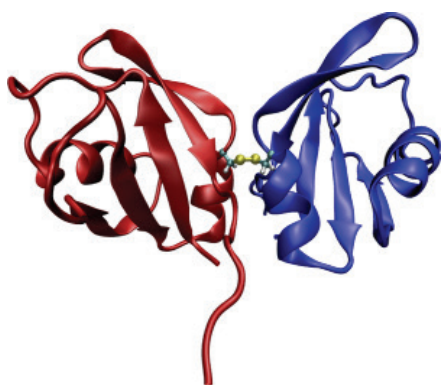
**ЧИЖИК**  
Владимир Иванович  
Санкт-Петербургский государственный университет



**РАБДАНО**  
Севастьян Олегович  
Санкт-Петербургский государственный университет

отдельных этапов этого процесса с помощью ряда методик ядерного магнитного резонанса и дополнительных физико-химических методов. На основании анализа данных, полученных этими методами, планируется уточнить структурные (молекулярные) модели изучаемых систем.

На данный момент агрегация, полимеризация и кристаллизация белков представляют собой процессы, которыми сложно управлять предсказуемым (неэмпирическим) образом. Умение управлять агрегацией позволит удешевить производство лекарственных препаратов на основе рекомбинантных белков и сделать применение таких лекарств более безопасным, то есть улучшить качество жизни людей. Решение поставленных в проекте задач открывает путь к разработке иммунотерапевтических/биологических или низкомолекулярных ингибиторов и катализаторов агрегации.



**Рис. 1.** Димеры RRM2 формируются при окислительном стрессе: боковые цепи аминокислоты цистеин формируют дисульфидный мостик (отмечен желтым), затем происходят дестабилизация структуры и агрегация белка.

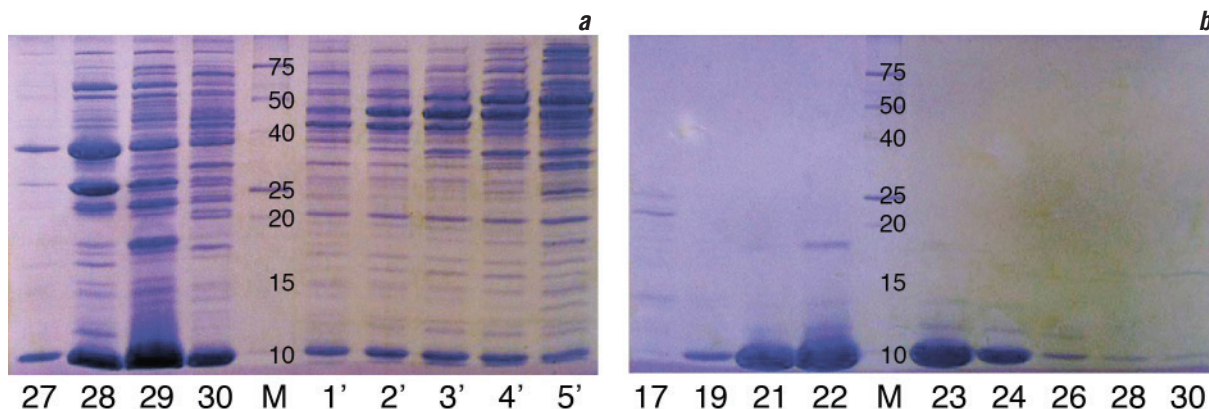
В планах проекта намечена работа как над модельными системами для отработки методологии, так и над системами, представляющими практический интерес с точки зрения фармацевтики. В качестве модельной системы были выбраны ранее хорошо изученные российскими и кубинскими коллективами белковые системы: домен RRM2 нейропатологического белка TDP-43 (рис. 1), а также гемоглобин-S. Агрегация обоих белков имеет высокую релевантность к патологическим процессам, протекающим при смертельных заболеваниях, – боковому амиотрофическому склерозу и серповидноклеточной анемии, соответственно.

В первые два года планируется работа над модельными системами. Процесс агрегации является в большинстве случаев необратимым и его исследования требуют свежих образцов для каждого отдельного эксперимента. По этой причине необходимо регулярно проводить подготовку образцов для исследований, заключающуюся в экспрессии и очистке белка. Часть измерений ЯМР спектров и скоростей релаксации будет проводиться совместно с кубинскими коллегами (на Кубе и во время их визита в Россию). Полученный массив данных по скоростям ЯМР-релаксации используется для построения модели, параметризующей процесс агрегации. Исследование структурной стабильности для RRM2 планируется провести с помощью спектроскопии ЯМР при увеличении температуры.

Во второй год проведены исследования образцов, предоставленных кубинскими коллегами из Центра геномной инженерии и биотехнологий. Это образцы вакцины от гепатита В “HeberNasvac”, которые производятся в Гаване. Экспериментальную работу планируется проводить в России и на Кубе: как независимо, так и совместно с кубинскими коллегами во время визитов сторон. На основе выявленных закономерностей влияния внешних и внутренних условий на агрегацию белков будут предложены конкретные меры оптимизации условий для управления процессом агрегации.

В настоящее время получены следующие результаты:

1. Изготовлены и проверены образцы модельной белковой системы в количестве, достаточном для исследований (рис. 2).

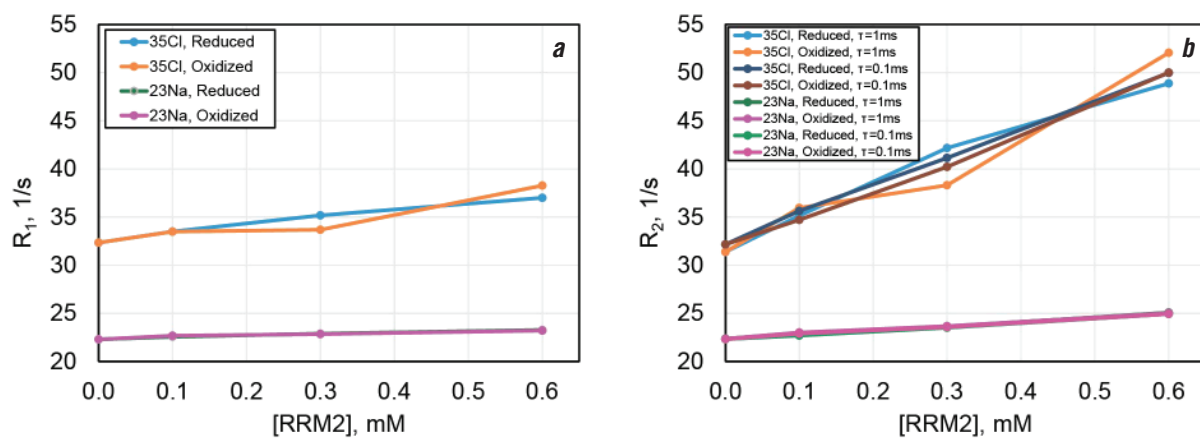


**Рис. 2.** Контроль процесса очистки белка проводился с помощью денатурирующего гель-электрофореза: а – ионообменная хроматография, б – гель-фильтрационная хроматография. Дорожка с маркером молекулярного веса в килодальтонах отмечена буквой «М».

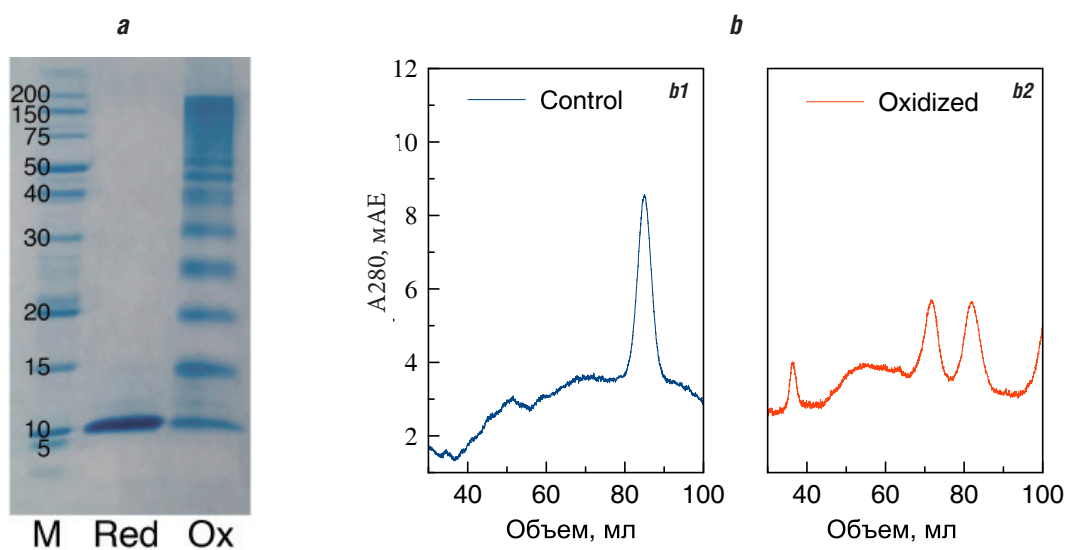
2. Получен обширный набор данных ЯМР-релаксации на ядрах растворителя и ионов солей буфера ( $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) для растворов белка в присутствии и отсутствии агрегации при различных частотах магнитного резонанса (примеры приведены на *рис. 3*). ЯМР-релаксация ядер растворителя, измеренная на приборах с высокой частотой резонанса, не позволяет определять агрегацию белков, однако на низких частотах есть возможность обнаруживать образцы с агрегацией.

3. Агрегация белка в модельной системе RRM2 определена с помощью FPLC хроматографии и гель-электрофореза (*рис. 4a и b*).

4. Разработана и реализована компьютерная симуляция, описывающая процессы релаксации и обмена для атомов водорода в растворах белков; предложенная модель обобщает существующие модели и позволяет рассчитывать поведение компонент намагниченности по отдельности для каждой группы атомов водорода, а также суммарной намагниченности системы (*рис. 5*).

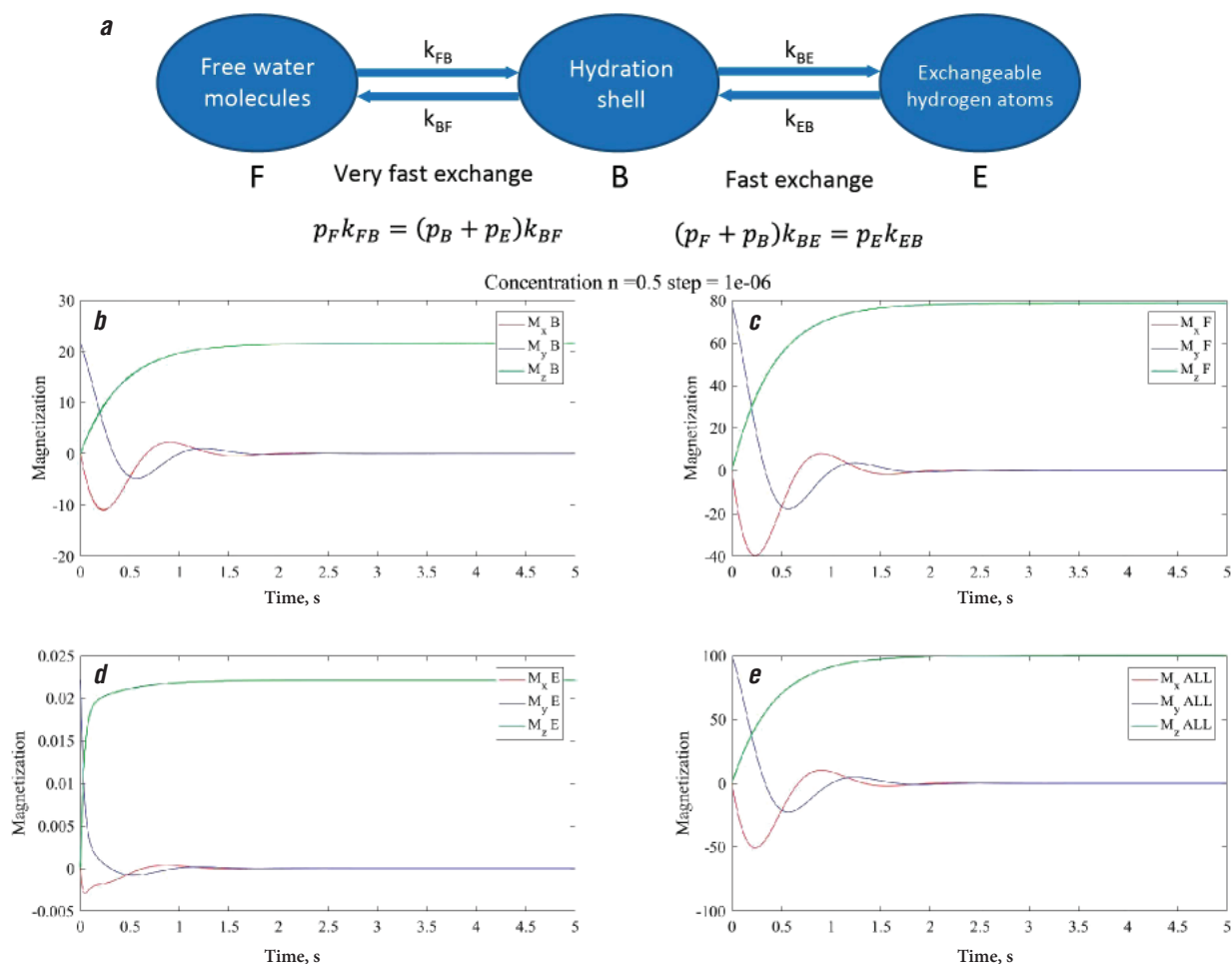


**Рис. 3.** Концентрационные зависимости скоростей спин-решеточной релаксации  $R_1$  (a) и спин-спиновой релаксации  $R_2$  (b) ядер  $^{35}\text{Cl}$  и  $^{23}\text{Na}$  ионов солей в буферном растворе контрольного (Reduced) и окисленного (Oxidized) образцов RRM2. Для скоростей  $R_2$  показаны зависимости для двух частот повторения 180-градусных импульсов: 1 и 10 кГц.



**Рис. 4.** a – SDS-PAGE анализ восстановленного (Red) и окисленного (Ox) образцов RRM2 перед измерениями ЯМР релаксации. На дорожке для контрольного образца виден один бэнд для мономеров, а на дорожке для окисленного образца – ряд бэндов, соответствующих олигомерам белка. Дорожка с маркером молекулярного веса в кДа отмечена буквой «М». b – Хроматограммы образцов RRM2 при отсутствии (b1) и присутствии (b2) агрегации. Для контрольного образца виден один пик от мономеров RRM2, а для образца, подверженного стрессовому воздействию, – несколько пиков, соответствующих агрегатам и олигомерам белка.





**Рис. 5.** *a* – Группы локализации атомов водорода в растворах белков. Поведение отдельных компонент намагниченности и суммарной намагниченности в системе с параметрами, которые характерны для RRM2; *b* – атомы водорода в молекулах воды в гидратном окружении белка; *c* – атомы водорода в свободных молекулах воды; *d* – атомы водорода в обменивающихся группах в молекуле белка; *e* – суммарная намагниченность для всех групп атомов водорода в растворе белка (наблюдается в эксперименте).

5. В связи с особым режимом работы в период пандемии COVID-19, «центр тяжести» исследовательской работы был смещен в сторону теоретических и расчетных изысканий. В частности, дополнительно коллектив Санкт-Петербургского университета принял активное участие в оценке возможного влияния Кюри-спин-механизма на ядерную магнитную релаксацию для более корректной оценки полимеризации (агрегации) гемоглобина S, являющейся основным молекулярным процессом в течении распространенной серповидноклеточной болезни (эта проблема была обозначена в общем плане работ для кубинской стороны).

6. Проведены совместные с кубинской стороной семинары с целью взаимного ознакомления с подходами к

решению задач и их уточнения; решены организационные (в том числе таможенные) проблемы для обмена образцами рабочих систем.

В ходе совместной работы с кубинскими коллегами выяснилось, что многие проблемы, связанные с контролем агрегации, определением скорости протекания агрегации и получением другой информации могут быть решены для фармакологических субстанций с помощью методов ядерного магнитного резонанса. В дальнейшем планируется углубить и расширить взаимодействие между исследователями с российской стороны и Центром геной инженерии и биотехнологий в плане работы над исследованиями лекарственных препаратов, изготавливаемых на Кубе. В настоящее время уже идут обсуждения двух новых объектов исследования: агрегации белков в вакцине против вируса денге и агрегации антигенов для фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), экспрессия которого ассоциируется с некоторыми видами рака и рядом аутоиммунных заболеваний.

Результаты представлены на семи международных конференциях (тезисы опубликованы) и в трех статьях (большинство публикаций совместно с кубинскими партнерами).

English

# Investigation of Protein Aggregation under Exogenous Stress Conditions Using NMR and Other Physicochemical Methods

*Vladimir I. Chizhik*

Saint Petersburg State University  
1 Uliyanovskaya Str., Saint Petersburg, 198504, Russia  
v.chizhik@spbu.ru

*Sevastyan O. Rabdano*

Saint Petersburg State University  
1 Uliyanovskaya Str., Saint Petersburg, 198504, Russia  
sevastyan@rabdano.ru

\* *The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34003).*

## Project leaders:

*Carlos A. Cabal*

Havana University, Cuba

*Vladimir I. Chizhik*

Saint Petersburg State University,  
Russia

## Abstract

The project is aimed at studying the physicochemical peculiarities of aggregation (and other related molecular processes) of several relevant proteins in order to search for approaches to control the aggregation in protein samples during storage and experiment processes, as well as when using them for therapeutic purposes. In the first year, studies were conducted with the model system of the RRM2 domain of the TDP-43 protein using NMR spectroscopy, NMR relaxation, diffusion, and other complementary physicochemical methods. The following results were obtained:

1. Samples of the model protein system were prepared in an amount sufficient for research.

2. An extensive set of NMR relaxation data for the nuclei of solvent and the corresponding buffer salts was obtained ( $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ) for protein solutions in presence and absence of aggregation at various magnetic resonance frequencies; NMR relaxation of nuclei of solvent that was measured at high NMR frequencies do not allow the determination of aggregation protein, however, at low frequencies it is possible to detect samples with aggregation.

3. Protein aggregation in the RRM2 model system was determined using FPLC chromatography and gel electrophoresis.

4. A computer simulation model was developed and implemented; it describes the relaxation and exchange processes for hydrogen in a protein solution; the proposed model generalizes existing models and allows calculating the behavior of all components of magnetization for each group of hydrogen atoms.

5. Joint seminars were held with the Cuban side with the aim of mutual familiarization with approaches to solving problems and their refinement; organizational problems (including ones with customs) were resolved.

6. Research results were presented at 7 conferences and published in 3 articles.

**Keywords:** protein aggregation, NMR spectroscopy, FPLC chromatography, simulation model, Russian-Cuban partnership.

## Как ядерная физика помогает создавать новые лекарства

А.С. Жемчугов, А. Лейва Фабело, В.А. Рожков

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-52-34005).



**ЛЕЙВА ФАБЕЛО**  
**Антонио**

Центр прикладных технологий  
и ядерного развития, Куба



**ЖЕМЧУГОВ**  
**Алексей Сергеевич**  
Объединенный институт  
ядерных исследований

В совместном российско-кубинском проекте «Метод ОФЭКТ/КТ высокого разрешения на основе детекторов Medipix» участвуют сотрудники Объединенного института ядерных исследований, расположенного в подмосковной Дубне, и сотрудники кубинских научных центров CENTIS и CEADEN. Руководитель проекта с российской стороны – заместитель начальника научно-экспериментального отдела встречных пучков А.С. Жемчугов (Лаборатория ядерных проблем ОИЯИ), с кубинской стороны – старший научный сотрудник А. Лейва Фабело (Центр прикладных технологий и ядерного развития – CEADEN).

Цель проекта состоит в нахождении способа получения рентгеновских и однофотонных эмиссионных томографических изображений небольших животных с высоким разрешением и хорошим качеством изображения. Как известно, компьютерная томография давно зарекомендовала себя как надежный и эффективный способ диагностики

самых различных заболеваний. Рентгеновская компьютерная томография (КТ) позволяет получать очень четкие изображения внутренних органов. Однофотонная эмиссионная (ОФЭКТ) и позитрон-эмиссионная (ПЭТ) томографии, благодаря высокой чувствительности, дают возможность наблюдать за накоплением специальных радиофармпрепаратов в определенных частях организма, например, в опухолях или в тканях с активным воспалительным процессом. Сочетание этих методов позволяет не только диагностировать заболевание на ранней стадии, но и локализовать его в организме пациента.

Однако менее известно, что компьютерная томография незаменима при разработке новых лекарств. Сочетание ОФЭКТ и КТ позволяет получить информацию о движении и химических превращениях лекарства в организме, если молекулы лекарства предварительно пометить радиоактивным изотопом. Естественно, такого рода исследования ведутся на лабораторных животных, главным образом на мышах и крысах. Однако для успешного проведения подобных исследований требуется соответствующая аппаратура. Пространственное разрешение обычного клинического ОФЭКТ-томографа составляет около одного сантиметра, что ненамного меньше размера лабораторной мыши и не позволяет локализовать исследуемое вещество в организме животного с достаточной точностью. Требуются специализированные томографы со значительно более высоким пространственным разрешением, не хуже 1 мм. В настоящее время коммерчески доступных приборов с такими характеристиками практически нет.

**ЖЕМЧУГОВ**  
**Алексей Сергеевич**  
Объединенный институт  
ядерных исследований

**ЛЕЙВА ФАБЕЛО**  
**Антонио**  
Центр прикладных  
технологий и ядерного  
развития, Куба



**РОЖКОВ**  
**Владислав Андреевич**  
Объединенный институт  
ядерных исследований



Основная проблема, препятствующая их широкому распространению, связана с детектором – узлом, который должен регистрировать рентгеновское излучение при КТ и ядерное гамма-излучение при ОФЭКТ. Причем основную трудность составляет именно ОФЭКТ, так как требуется не только зафиксировать факт попадания гамма-кванта в детектор, но и определить направление его движения. Традиционные способы (камера Ангера, пинхол-коллиматоры) либо неспособны обеспечить нужное пространственное разрешение, либо имеют низкую эффективность, что приводит к неприемлемо долгому времени получения изображения. Поэтому ключевым условием для успеха данного проекта является именно конструкция детектора для ОФЭКТ.

Российские участники проекта имеют богатый опыт создания детекторов элементарных частиц, в основном для экспериментов в физике высоких энергий. Однако один из детекторов, полупроводниковый пиксельный детектор Medipix, разработанный международным консорциумом в Европейской организации ядерных исследований (ЦЕРН) в Женеве, оказался очень привлекательным для решения прикладных задач, связанных с получением изображений с помощью рентгеновских лучей и гамма-квантов. Детектор Medipix имеет 65 тысяч пикселей размером 55 мкм × 55 мкм и позволяет получать изображения высокого качества с низким уровнем шумов и одновременно определять энергию каждого рентгеновского фотона или гамма-кванта, участвующего в формировании изображения. ОИЯИ участвует в консорциуме Medipix с 2016 г., и за это время участники проекта получили обширный опыт работы с детектором Medipix и его использования в рентгеновской томографии. Кубинские коллеги из центра радиоизотопов CENTIS, занимающиеся разработкой новых радиофармпрепаратов и исследованием доставки лекарств, предложили использовать этот детектор для создания специализированного ОФЭКТ/КТ томографа для исследования лабораторных животных. Ключевой характеристикой такого томографа является пространственное разрешение при ОФЭКТ, которое должно быть не хуже 1 мм.

Как уже упоминалось, использование детекторов Medipix для рентгеновской компьютерной томографии не представляет особых трудностей. Еще до начала совместного российско-кубинского проекта российские участники успешно получали рентгеновские томографические изображения с разрешением около 50 микрон. Главной задачей является достижение хорошего пространственного разрешения при ОФЭКТ с достаточно высокой эффективностью регистрации гамма-квантов, к тому же имеющих более высокую энергию, чем рентгеновские лучи. Для решения этой задачи на помощь пришли гамма-астрономия и опыт создания гамма-визоров – приборов, применяющихся при ликвидации радиационных аварий и разрабатываемых в Курчатовском институте. В обоих случаях для определения направления гамма-квантов давно и успешно используются особые маски – кодирующие апертуры (рис. 1).

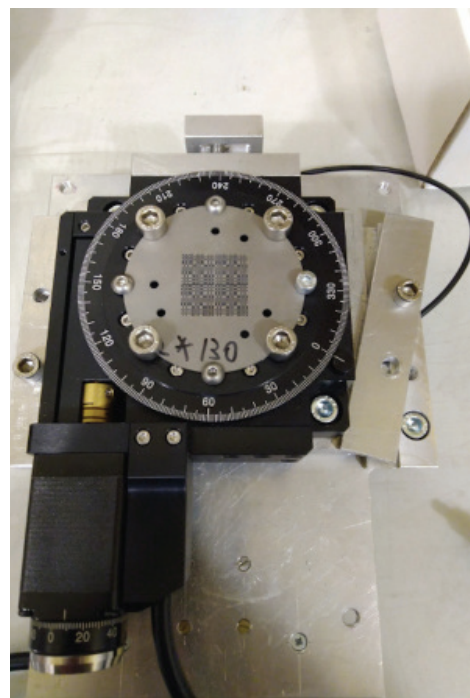


Рис. 1. Кодирующая апертура на поворотной платформе.

В течение первого года реализации совместного проекта были спроектированы и изготовлены вольфрамовые маски (кодирующие апертуры) толщиной 500 микрон. Рабочая область маски составляет 22.1 мм × 22.1 мм и содержит почти 2 000 коллимирующих отверстий диаметром 360 микрон. Сотрудничество с коллегами из кубинских научных центров CEADEN и CENTIS позволило определить ключевые параметры кодирующих апертур с учетом требований к ОФЭКТ-изображениям лабораторных животных. Большую помощь при проектировании и изготовлении масок оказал сотрудник Курчатовского института профессор О.П. Иванов. Был изготовлен детектор на основе микросхемы Timerix (одна из разновидностей Medipix) с чувствительным элементом из теллурида кадмия и крепление для кодирующей апертуры, гарантирующее механическую точность и позволяющее при необходимости поворачивать маску (рис. 2).

Это позволяет уменьшить помехи на получаемом изображении. Было создано программное

обеспечение для реконструкции изображений и для моделирования детектора. Моделирование оказалось крайне полезным при оптимизации размеров и конструкции детектора. Измерения, проведенные вместе с кубинскими коллегами из научного центра CEADEN в течение 2019 г. с рентгеновскими и радиоактивными источниками, показали, что детектор вполне пригоден для использования в методе ОФЭКТ и позволяет достичь нужного пространственного разрешения. Это открывает дорогу к созданию комбинированного ОФЭКТ/КТ томографа для исследования лабораторных животных.

Подготовительные работы в этом направлении ведутся кубинскими участниками проекта. В течение 2019 г. в научном центре CEADEN были выполнены расчетные и конструкторские работы, связанные с проектированием биологической защиты и механической конструкции томографа. В феврале 2020 г. российские участники прибыли вместе с детектором в Гавану, где совместно с кубинскими коллегами провели изучение характеристик детектора с помощью жидких радиофармпрепаратов (рис. 3).

Получено большое количество экспериментальных данных, которые, с одной стороны, подтвердили работоспособность и основные характеристики прибора (рис. 4), а с другой – позволят в ближайшее время разработать и отладить программное обеспечение для реконструкции томографических изображений, одновременно используя информацию ОФЭКТ и КТ.

Тем временем кубинские коллеги продолжают работу по созданию опытного образца ОФЭКТ/КТ томографа для лабораторных животных в научном центре CENTIS (рис. 5). Участники проекта надеются в 2021 г. проверить его работу в реальных условиях.



Рис. 2. Детектор ОФЭКТ и фантом, изготовленные в ОИЯИ, во время исследований на Кубе.



Рис. 3. Обсуждение результатов измерений в CENTIS (А. Перера Пинтадо, И. Эрнандес Гонзалес, В.А. Рожков, А.С. Жемчугов).

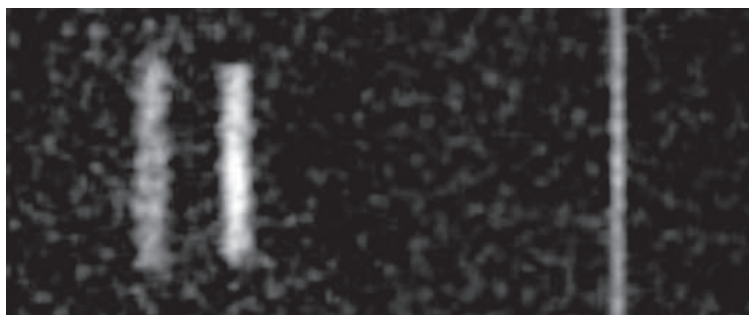


Рис. 4. Изображение контрастного фантома (слева) и капилляра диаметром 1 мм (справа), заполненных радиофармпрепаратами.



Рис. 5. Участники проекта в CENTIS (А.С. Жемчугов, А. Лейва Фабело, И. Эрнандес Гонзалес).

## Литература

### Основные публикации по результатам проекта

#### 1. В.А. Рожков

В Сб. анн. докладов Молодежной конференции по теоретической и экспериментальной физике (МКТЭФ-2019) (РФ, Москва, 25–28 ноября, 2019), под ред. Д.В. Васильева, А.В. Канцырева, РФ, Москва, ФГБУ Институт теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова НИЦ

Курчатовский институт, 2019, с. 120.

([http://www.itep.ru/activity/youth/ysconf2019/Abstracts\\_YSCONF2019.pdf](http://www.itep.ru/activity/youth/ysconf2019/Abstracts_YSCONF2019.pdf)).

#### 2. V. Rozhkov, G. Chelkov, I. Hernández, O. Ivanov, D. Kozhevnikov, A. Leyva, A. Perera, D. Rastorguev, P. Smolyanskiy, L. Torres, A. Zhemchugov

JINST, 2020, 15, P06028. DOI: 10.1088/1748-0221/15/06/p06028.

## English

# How Nuclear Physics Helps Create New Drugs

Alexey S. Zhemchugov

Joint Institute for Nuclear Research  
6 Joliot-Curie Str., Dubna, Moscow Reg., 141980, Russia  
zhemchugov@jinr.ru

Antonio Leyva Fabelo

Center for Applied Technologies and Nuclear Development  
5ta Ave., No. 502, Esq. 30, Miramar, Playa, La Habana,  
Cuba, 11300  
aleyva@ceaden.edu.cu

Vladislav A. Rozhkov

Joint Institute for Nuclear Research  
6 Joliot-Curie Str., Dubna, Moscow Reg., 141980, Russia  
rozhkov@jinr.ru

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-52-34005).

### Project leaders:

Antonio Leyva Fabelo

Center for Applied Technologies and Nuclear Development, Cuba

Alexey S. Zhemchugov

Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Russia

## Abstract

A possibility to trace and identify specific substances provides invaluable information about pathways of metabolism, tissue components and transportation mechanism. This is especially important for studies of drug delivery, including radiopharmaceuticals. The studies in small animals using combination of SPECT and CT, while in principle very powerful and may give an important information, are currently difficult due to a lack of suitable detection systems. High spatial resolution and higher gamma detection efficiency in the typical SPECT energy range are necessary.

This project combines the efforts of scientists from JINR, CENTIS and CEADEN and aims at the study of high resolution SPECT/CT using modern Medipix detectors, construction of a scanner prototype and testing its applicability for the laboratory studies. As a result of this project we expect to develop SPECT/CT with a CT spatial resolution of 50–100  $\mu\text{m}$  and SPECT spatial resolution of less than 1 mm. The final goal is to build a scanner prototype to study small animals *in vivo*. This will improve significantly the pre-clinical research in drug development.

During the first year of the implementation of the project a SPECT head consisting of the Timepix detector with CdTe sensor and a tungsten coding aperture has been constructed. Characterization of the SPECT head was made at JINR using X-rays and radioactive sources, followed by the studies using radiopharmaceuticals at CENTIS in Cuba in February 2020. The detection efficiency and spatial resolution have been determined. The principle possibility to build a high-resolution SPECT/CT scanner using a Medipix detector has been shown, complemented by the design work of mechanics and shielding of the scanner made by Cuban engineers at CEADEN. Next steps are the development of the software for combined SPECT/CT reconstruction, the construction of the scanner prototype at CENTIS and the performance studies of the scanner in 2021.

**Keywords:** pre-clinical research, new drug development, high resolution SPECT/CT, Medipix detectors, Russian-Cuban partnership.

## References

### Flagship publications of the project

#### 1. V.A. Rozhkov

In Proc. Youth Conference on Theoretical and Experimental Physics (YCTEP-2019) (RF, Moscow, 25–28 November, 2019) [Molodezhnaya konferentsiya po teoreticheskoy i eksperimentalnoy fizike (MKTEF-2019)], Eds D.V. Vasilev, A.V. Kantsyrev, RF,

Moscow, Institute for Theoretical and Experimental Physics, 2019, p. 120 (in Russian). ([http://www.itep.ru/activity/youth/ysconf2019/Abstracts\\_YSCONF2019.pdf](http://www.itep.ru/activity/youth/ysconf2019/Abstracts_YSCONF2019.pdf)).

#### 2. V. Rozhkov, G. Chelkov, I. Hernández, O. Ivanov, D. Kozhevnikov, A. Leyva, A. Perera, D. Rastorguev, P. Smolyanskiy, L. Torres, A. Zhemchugov

JINST, 2020, 15, P06028. DOI: 10.1088/1748-0221/15/06/p06028.



## Дозиметрия малых полей высокоэнергетического тормозного излучения

В.А. Климанов, Ю.С. Кирпичев, М.А. Колыванова, Г.В. Салас

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-52-34008).



**САЛАС**  
Гонсало Вальвин  
Центр радиационной защиты и гигиены, Куба



**КЛИМАНОВ**  
Владимир Александрович  
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна

### Введение

Сегодня, спустя более 100 лет с момента открытия ионизирующих излучений, они плотно вошли в самые разные области нашей повседневной жизни. Источники ионизирующего излучения стали незаменимым элементом современных высоких технологий: они широко используются в науке, медицине, промышленности, сельском хозяйстве. Наиболее социально значимым является клиническое применение радиации – лучевая терапия и ядерная медицина. С начала XX века лучевая терапия широко используется для лечения различных заболеваний: экзем, псориаза и многих других, однако наиболее серьезный вызов – злокачественные опухоли.

Лучевая терапия занимает второе по значимости место среди классических методов лечения онкологических заболеваний: 49% – хирургия, 40% – лучевая терапия, 11% – химиотерапия. До 50% пациентов проходят сеансы лучевой терапии как для радикального, так и для паллиативного лечения. Успешное клиническое использование ионизирующих излучений основывается на накопленных за XX век мультидисциплинарных знаниях в области физики, химии и биологии.

Лучевая терапия представляет собой сложный технологический процесс:

1. Подготовка пациента к лечению с использованием современных методов диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ, ОФЭКТ).
2. Проверка стабильности радиационного пучка и экспериментальное измерение поглощенной дозы излучения с помощью различных детекторов (ионизационные камеры, полупроводниковые детекторы, радиохромные пленки, термолюминесцентные дозиметры).
3. Планирование лечения осуществляет медицинский физик. Процесс расчета поглощенной дозы происходит с помощью специально разработанных программ – систем

**КЛИМАНОВ**  
Владимир Александрович  
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна



**КИРПИЧЕВ**  
Юрий Сергеевич  
Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы



**КОЛЫВАНОВА**  
Мария Александровна  
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна

**САЛАС**  
Гонсало Вальвин  
Центр радиационной защиты и гигиены, Куба



дозиметрического планирования, позволяющих рассчитать трехмерное распределение дозы в теле пациента.

4. Процесс самого лечения должен проходить при обязательном контроле изображения, который обеспечивает точное позиционирование пациента на лечебном столе и совмещение положения мишени и радиационного пучка.

5. В процессе лечения возможно совмещение с другими методами лечения (например, иммунотерапия или химиотерапия).

Современные методы диагностики позволяют определять развитие болезни на ранних стадиях, когда размеры опухоли еще малы. В то же время прогресс в развитии ускорительной техники позволил осуществлять доставку высоких доз излучения к малым областям с минимальным повреждением окружающих опухоль нормальных тканей. Такая техника лечения называется стереотаксическая лучевая терапия. Сочетание новых подходов значительно увеличивает вероятность излечения пациента.

Основой лучевой терапии является линейный ускоритель электронов со встроенной тормозной мишенью, в которой энергия электронов преобразуется в тормозное фотонное излучение. Ускоритель располагают на гантри – подвижном устройстве, которое позволяет вращать аппарат вокруг пациента на  $360^\circ$ , а наличие коллиматора позволяет формировать радиационный пучок любой формы, повторяя форму опухоли в процессе движения аппарата вокруг пациента.

В большинстве случаев облучение подводится с большого количества направлений, что обеспечивает возможность подвести в зону пересечения пучков (мишень) достаточную дозу для контроля над опухолью, минимизировав при этом дозу облучения для окружающих здоровых тканей. Так же для защиты окружающих тканей используется многосегментный коллиматор. Как видно из названия, он состоит из тонких пластин, изменяя положение которых можно повторить форму опухоли, тем самым избежав излишнего облучения здоровых тканей. Более того, в настоящее время применяются различные техники модуляции интенсивности пучка. В таком случае, каждый пучок, по сути, состоит из большого количества сегментов малого размера.

Одной из основных задач медицинского физика является измерение дозиметрических параметров ускорителя (поглощенная доза, профиль пучка, симметрия, радиационный выход и т. д.), внесение их в систему планирования и периодический контроль этих параметров. Дозиметрия при вводе ускорителя в эксплуатацию и при периодическом контроле его параметров проводится в водных фантомах с трехмерной системой позиционирования детектора. В процессе взаимодействия излучения фотонов со средой образуются электроны, которые регистрируются детекторами, и по их показаниям рассчитывается поглощенная доза.

## Проблема дозиметрии малых полей тормозного излучения

Для точного расчета дозы, доставленной малыми полями излучения (или малыми сегментами полей), создаваемыми узкими пучками излучения, необходимо измерить и ввести в систему планирования параметры этих полей. Дозиметрия малых полей встречает ряд как технических, так и принципиальных трудностей, связанных с:

- отсутствием электронного равновесия в чувствительном объеме детектора;
- усреднением показаний по этому объему;
- конечными размерами фокального пятна;
- существенным отличием спектра фотонов в малых полях от спектра в широких полях;
- заметными эффектами возмущения потоков частиц, вызванных внесением детектора в малое поле.

Поясним некоторые моменты подробнее.

Есть несколько условий для определения, какое же именно поле является малым, первым из которых является отсутствие бокового электронного равновесия. В стандартных условиях, то есть в широких полях порядка  $10 \times 10 \text{ см}^2$ , вокруг детектора облучается некоторый объем воды, что приводит к возникновению так называемого эффекта электронного равновесия. Это означает, что количество электронов, влетевших в облучаемый объем, равняется количеству вылетевших из него (рис. 1).

При уменьшении размера поля может возникнуть такая ситуация, что электроны могут вылететь из выделенного объема, но влететь они не могут, потому что там уже нет пучка, и, следовательно, нет ионизации, а значит, и свободных электронов. С увеличением энергии падающих на мишень электронов (она же максимальная энергия фотонов в спектре) поперечные

размеры пучков, для которых на их геометрической оси отсутствует электронное равновесие, увеличиваются. Согласно международным рекомендациям, поле считается малым, если расстояние от внешней границы детектора до границы поля меньше радиуса бокового пробега электронов.

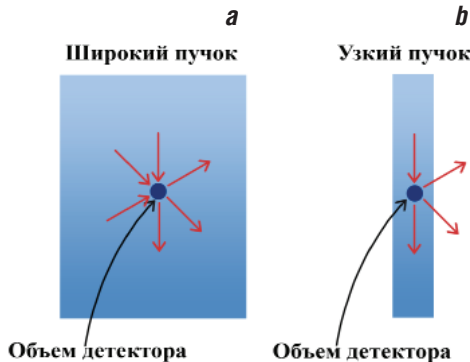


Рис. 1. На рисунке представлены условия: *a* – электронного равновесия, *b* – электронного неравновесия. Синим цветом схематично обозначен пучок, красным – возможные траектории движения электронов

Вторым условием малости поля является размер фокального пятна. Сам пучок тормозных фотонов, вылетающих из тормозной мишени, имеет конечный размер. Его поперечное сечение чаще всего называют фокальным пятном ускорителя. В широких пучках боковой профиль традиционного пучка состоит из зоны полного выхода, двух полутеней и так называемой области «хвостов» (рис. 2). При уменьшении размера поля может возникнуть ситуация, когда полутени накладываются и отсутствует зона полного выхода. Разумеется, такие пучки считаются малыми, однако это условие на современных линейных ускорителях с фокальным пятном в несколько миллиметров является менее жестким, чем первое.

Третье условие связано с усреднением показаний детектора по объему его чувствительной области (ЧОД). В широких полях градиент поперечного дозового профиля (распределение в направлении, пер-

пендикулярным к оси пучка) вблизи оси пучка является небольшим, поэтому такое усреднение мало влияет на результат измерения дозы на оси пучка. В малых же полях дозовый профиль быстро уменьшается с увеличением расстояния от оси (рис. 3), поэтому усреднение показаний по ЧОД для таких детекторов, как, например, ионизационные камеры (ИК) приводит к существенным погрешностям.

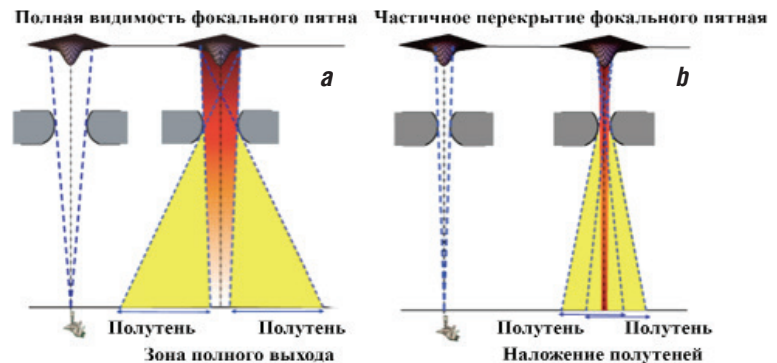


Рис. 2. *a* – Схема широкого пучка, состоящего из зоны полного выхода и полутеней; *b* – наложение полутеней в малых полях [1].

#### Несоответствие между размерами пучка и детектора

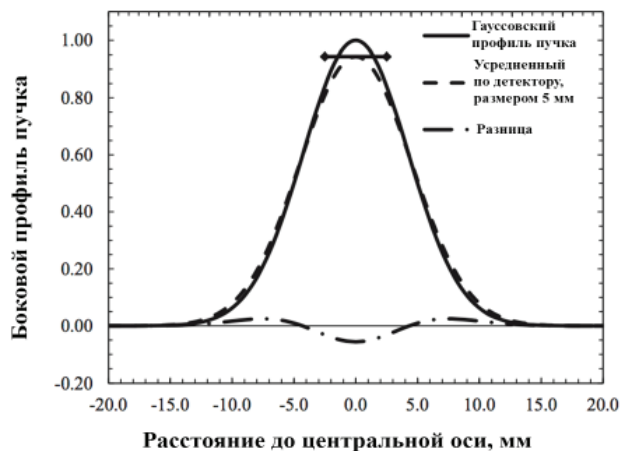


Рис. 3. Схематическая иллюстрация влияния конечных размеров детектора на его показания в малых полях [1].

Кроме отмеченных особенностей малых полей, следует учесть также возмущение поля излучения при внесении в пучок тела детектора, так как это изменяет распределения потоков фотонов и электронов, точно так же, как и камень, брошенный в ручей, может изменить поток воды и даже его направление (рис. 4). Поток частиц, проходя через детектор, претерпевает изменения в зависимости от того, насколько его материал отличается от воды. В широких полях факторы возмущения не зависят от детектора и невелики. В малых полях, напротив, факторы возмущения могут достигать 10% и более.

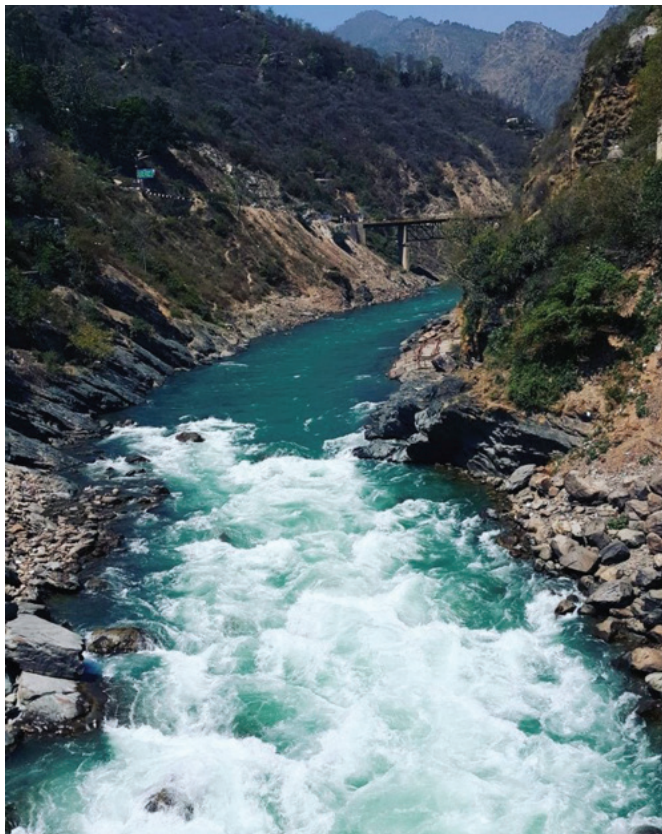


Рис. 4. Иллюстрация того, как камни в узкой и мелкой реке «возмущают» поток воды.

### Определение фактора выхода для малых полей

Важнейшим дозиметрическим параметром пучков, используемым для расчета отпускаемой дозы при планировании облучения пациентов, является фактор выхода поля ( $OF$ ). Под этим термином понимается отношение дозы в измеряемом поле к дозе в референсном поле (обычно  $10 \times 10 \text{ см}^2$ ) на оси пучков на глубине 10 см в водном фантоме для данного аппарата.

В широких полях есть общепринятое упрощение: считать фактором выхода отношение показаний детекторов в этих полях. Однако в малых полях такое упрощение является некорректным из-за влияния отмеченных выше особенностей малых полей. Для получения точного значения выходного фактора отношение показаний детектора в этих полях следует умножить на так называемый выходной фактор детектора ( $K_{det}$ ). Этот поправочный фактор является в определенной степени интегральным, так как в нем учитываются практически все особенности малых полей.

На рис. 5 представлена зависимость  $OF$  от размера клинического поля, измеренного разными детекторами, без умножения на поправочный фактор  $K_{det}$ . Как видим, в этом случае полученный результат сильно зависит от выбранного детектора; более того, эта разница резко возрастает с уменьшением размера поля и может достигать 15–30% даже для малогабаритных детекторов. В то же время, согласно рекомендациям МАГАТЭ и международных протоколов, максимально допустимая погрешность в отпускаемой пациенту дозе не должна превышать 5%. Разумеется, превышение максимального отклонения в несколько раз является недопустимым.

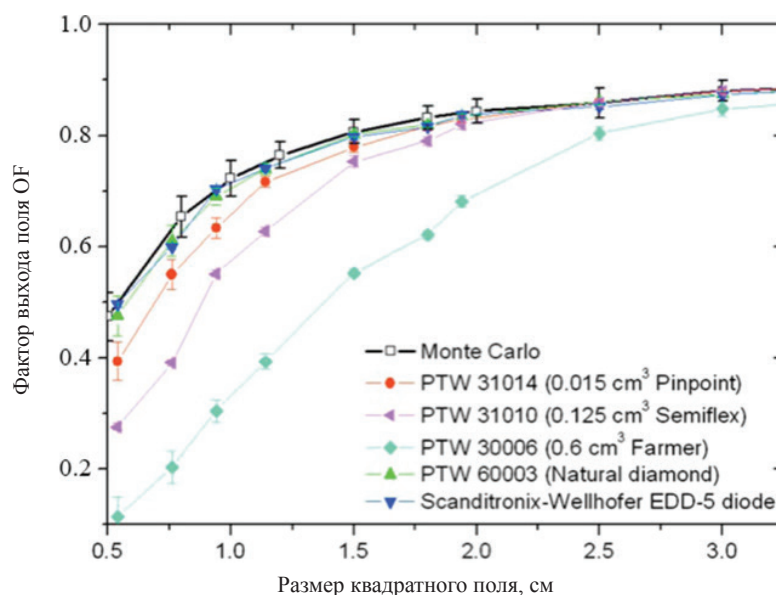


Рис. 5. Зависимость фактора выхода от размера стороны квадратного поля для различных детекторов [2].

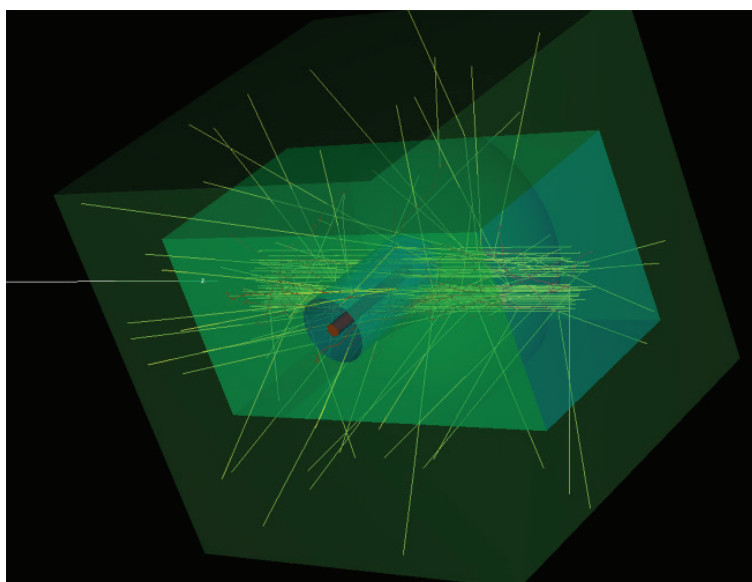


Увеличение количества пациентов и установок, для которых актуальна дозиметрия малых полей, привели к созданию в конце 2018 г. под эгидой МАГАТЭ и ААРМ (American Association of Physicists in Medicine – Американская ассоциация физиков в медицине) международного специального руководства по определению доз в малых полях (IAEA TRS № 483) [3]. Однако это практическое руководство в основном относится к дозиметрии пучков с энергией 6 МВ тормозного спектра и в некоторой степени затрагивает вопрос дозиметрии для 10 МВ спектра. В клинической практике применяются также пучки и с более высокой энергией, например, 15 МВ, 18 МВ и даже 20 МВ. Изучение дозиметрии малых полей таких энергий и является главной целью нашего проекта.

В проекте выполняются как расчетные, так и экспериментальные исследования. Последние проводятся, в основном, для проверки результатов расчета интегрального поправочного фактора  $K_{det}$  для разных детекторов и поперечных дозовых профилей в малых полях разных размеров. С этой целью в проекте выполняется серия измерений разными детекторами дозовых распределений для малых полей, создаваемых пучками тормозного излучения с энергией 10 МВ, 18 МВ и 20 МВ, на примере ускорительной компании Varian.

Для расчета различных поправочных факторов, учитывающих влияние на результаты измерений различных особенностей малых полей, в проекте используются метод Тонкого луча (очень узкий моноэнергетический пучок) и метод Монте-Карло. Идея метода Тонкого луча состоит в возможности представления произвольного пучка фотонов в виде суперпозиции очень тонких лучей, дозовые распределения которых определены предварительно. Метод Монте-Карло сегодня широко используется в самых разных научных направлениях. Его идея заключается

в математическом вероятностном моделировании (или симулировании) исследуемых процессов на базе знания закономерностей возникновения случайных событий, из которых состоит конкретный процесс. В области дозиметрии ионизирующих излучений с помощью метода Монте-Карло проводится вероятностное определение траекторий движения элементарных частиц (фотонов, электронов и позитронов) в исследуемой области и в детекторе, из которых находится значение искомым величин. Для получения адекватных результатов с хорошей статистической погрешностью необходимо рассчитать огромное количество траекторий частиц (порядка сотен миллионов в разных полях для каждого детектора). На *рис. 6* в качестве примера показана визуализация некоторых траекторий элементарных частиц в задаче определения выходного фактора ионизационной камеры.

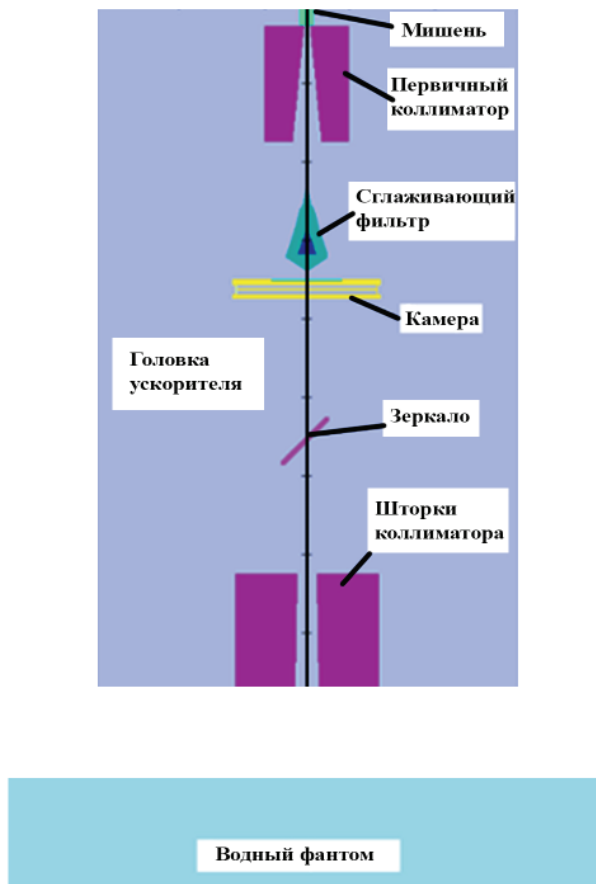


*Рис. 6.* Пример симуляции методом Монте-Карло траекторий частиц в водном фантоме, находящемся в воздухе, и в ионизационной камере, расположенной в фантоме. Линиями обозначены траектории движения фотонов и заряженных частиц.

Российской стороной была создана новая библиотека дозовых ядер Тонкого луча, с помощью которой, применяя методику суперпозиции, рассчитываются многие характеристики полей и детекторов. Было показано, что полученные данным методом результаты хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Для корректного определения выходных факторов детекторов и других поправочных факторов методом Монте-Карло требуются детальные данные по геометрии и материалам различных элементов гантри (головки) ускорителя и дозиметрических детекторов ионизирующего излучения. Данная информация была получена нами от ведущих компаний, производящих медицинские электронные ускорители (компания Varian) и детекторы излучения (компания PTW). Пример моделирования геометрии ускорителя представлен на *рис. 7*.





(кремниевого диода и искусственного алмаза), выпускаемых компанией РТW, и дозиметрической пленки ЕВТЗ.

Полученные методом Монте-Карло данные свидетельствуют о том, что даже самые малые по чувствительному объему микроионизационные камеры нельзя применять для дозиметрии малых полей размером  $\leq 3 \times 3$  см<sup>2</sup> без умножения результата измерения на поправочный выходной фактор  $K_{det}$ . Измерения дозы твердотельными детекторами в малых полях без введения поправочных факторов, как показали наши расчеты, можно проводить при размерах полей  $\geq 1.5 \times 1.5$  см<sup>2</sup>, если допустимая погрешность равна 1.5%. Наиболее близко к «идеальному» детектору приближается дозиметрическая пленка ЕВТЗ.

В результате выполнения проекта будут получены необходимые для малых полей поправочные коэффициенты, применение которых позволит существенно повысить точность определения дозы в этих полях, что, в конечном счете, приведет к улучшению качества лучевой терапии.

Всего по данному проекту опубликовано более 10 печатных работ и сделано восемь докладов на различных конференциях как в России, так и за ее пределами (рис. 8).

Рис. 7. Схематическая геометрия основных элементов головки ускорителя, учитываемых при моделировании транспорта излучения, и водный фантом.

Эти данные были введены во входные файлы расчетных программ, и в настоящее время выполняются расчеты различных поправочных факторов, необходимых для адекватной дозиметрии малых полей для пучков с 10, 15, 18 и 20 МВ тормозными спектрами для ряда моделей микроионизационных камер, двух твердотельных детекторов

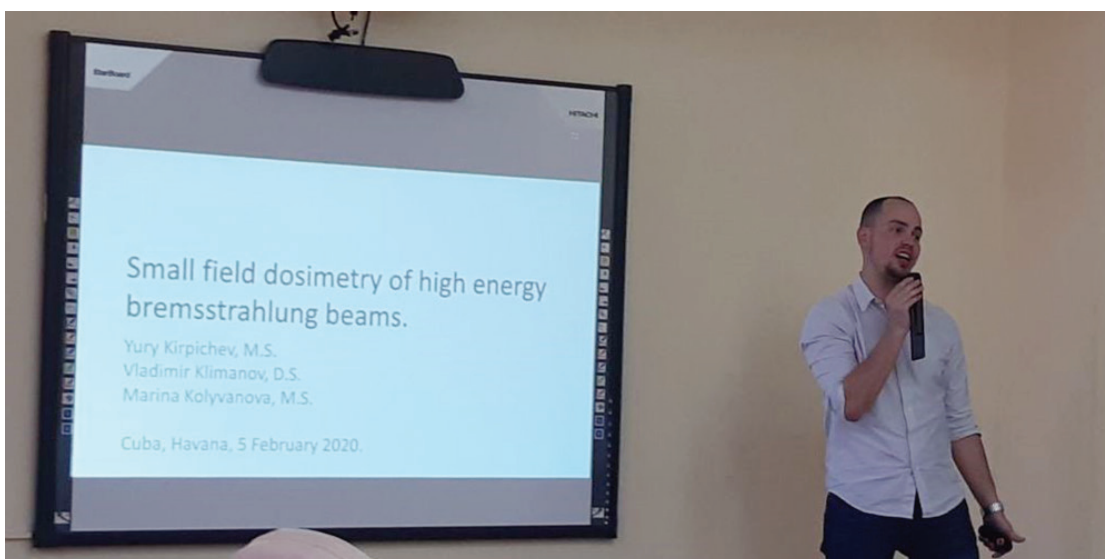


Рис. 8. Доклад одного из участников проекта, посвященный проблеме дозиметрии малых полей, на отчетной конференции РФФИ – СИТМА (февраль 2020 г., Гавана, Куба).

## Литература

1. M.M. Aspradakis, J.P. Byrne, H. Palmans, J. Conway, A.P. Warrington, K. Rosser, S. Duane  
In Proc. International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) (Austria, Vienna, 9–12 November, 2010), 2010, pp. 41–42.  
([https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/42/026/42026419.pdf?r=1](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/42/026/42026419.pdf?r=1)).

2. F. Sánchez-Doblado, G.H. Hartmann, J. Pena, J.V. Roselló, G. Russiello, D.M. Gonzalez-Castaño  
*Phys. Med.*, 2007, 23(2), 58. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.03.002.  
3. Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination, TRS 483, Austria, Vienna, IAEA, 2017, 228 pp.  
([https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483_web.pdf)).

## English

# Small Field Dosimetry of High Energy Bremsstrahlung Beams

Vladimir A. Klimanov  
Burnazyan Federal Medical Biophysical Center  
46 Zhivopisnaya Str., Moscow, 123098, Russia  
vaklimanov@mail.ru

Maria A. Kolyvanova  
Burnazyan Federal Medical Biophysical Center  
46 Zhivopisnaya Str., Moscow, 123098, Russia  
kolyvanova@physics.msu.ru

Yury S. Kirpichev  
Medscan LTD  
21a Obrucheva Str., Moscow, 119421, Russia  
yukirpichev@gmail.com

Gonzalo Walwyn Salas  
Center for Radiation Protection and Hygiene (CPHR)  
Carretera de la Cantera “Victoria II”, km 2½, Guanabacoa,  
La Habana, 11100  
gonzalo@cphr.edu.cu

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-52-34008).

### Project leaders:

Gonzalo Walwyn Salas  
Center for Radiation Protection and Hygiene (CPHR), Cuba

Vladimir A. Klimanov  
Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Russia

## Abstract

Radiation therapy is one of the main treatments for cancer. The development in the field of accelerator technology and the diagnosis of oncological diseases has led to the emergence of new treatment techniques, which are increasingly used in clinical practice. The new treatments techniques use very small radiation fields that were not previously used in standard conventional radiation therapy. The use of small fields led to the increase in the error in measuring the beam characteristics according to standard protocols and required the development of new methods for carrying out dosimetric measurements. The aim of this project is to study the dosimetric issues of small fields for photon bremsstrahlung energies above 10 MV.

**Keywords:** cancer treatment technique, radiation therapy, dosimetry photon bremsstrahlung.

## References

1. M.M. Aspradakis, J.P. Byrne, H. Palmans, J. Conway, A.P. Warrington, K. Rosser, S. Duane  
In Proc. International Symposium on Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry (IDOS) (Austria, Vienna, 9–12 November, 2010), 2010, pp. 41–42.  
([https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/42/026/42026419.pdf?r=1](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/42/026/42026419.pdf?r=1)).

2. F. Sánchez-Doblado, G.H. Hartmann, J. Pena, J.V. Roselló, G. Russiello, D.M. Gonzalez-Castaño  
*Phys. Med.*, 2007, 23(2), 58. DOI: 10.1016/j.ejmp.2007.03.002.  
3. Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination, TRS 483, Austria, Vienna, IAEA, 2017, 228 pp.  
([https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/D483_web.pdf)).

## Разработка нанокompозитов на основе катионообменных каркасных алюмосиликатов для решения актуальных задач катализа, биомедицины и экологии

М.Г. Шеляпина, А.А. Цыганенко, И.А. Зверева, В.П. Петрановский

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-53-34004).



**РОДРИГЕС-ИЗНАГА**  
**Иносенте**

Институт науки и технологии материалов  
Университета Гаваны, Куба



**ШЕЛЯПИНА**

**Марина Германовна**

Санкт-Петербургский государственный университет

В развитии науки и технологии в XXI веке произошел революционный поворот – наноразмерные материалы вошли в нашу жизнь и радикально изменили ее. Это изменение привлекло внимание к подобным веществам и развитию процессов их исследования, а затем и к проблемам их производства. Не случайно в утвержденный президентом России Список приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации «индустрия наносистем» вошла вторым по важности пунктом, вслед за «безопасностью и противодействием терроризму».

Среди различных направлений развития экономики эффективное использование природных ресурсов и повышение уровня экологической безопасности в различных отраслях промышленности является одним из приоритетных. Использование катализаторов и высокоэффективных технологий на основе каталитических процессов для производства крупнотоннажных продуктов химической промышленности позволяет решить ряд поставленных задач. Необходимость соблюдения международных норм выбросов вредных веществ без снижения производительности или

рентабельности стоит перед многими отраслями промышленности. Удаление на стационарных и мобильных установках выбросов оксидов азота  $\text{NO}_x$ , генерирующихся при сгорании топлива, также требует применения высокоэффективных катализаторов.

Другой актуальной задачей исследований является разработка новых лекарственных препаратов, основанных на использовании гибридных бионеорганических объектов. Наночастицы серебра обладают уникальными бактерицидными свойствами. Их стабилизация на пористых матрицах совместно с биологическими молекулами даст возможность создавать новые лекарственные препараты с повышенной эффективностью.

**ШЕЛЯПИНА**

**Марина Германовна**

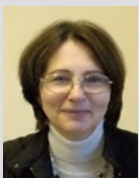
Санкт-Петербургский  
государственный  
университет



**ЦЫГАНЕНКО**

**Алексей Алексеевич**

Санкт-Петербургский  
государственный  
университет



**ЗВЕРЕВА**

**Ирина Алексеевна**

Санкт-Петербургский  
государственный  
университет



**ПЕТРАНОВСКИЙ**

**Виталий Павлович**

Санкт-Петербургский  
государственный  
университет

Несмотря на очень привлекательные свойства материалов, переведенных в наноразмерное состояние, их получение и, особенно, дальнейшее использование, которое критически зависит от их устойчивости при хранении, сталкивается с необходимостью стабилизировать наноматериалы. Одним из важнейших способов достичь этого является использование пористых матриц, что давно уже нашло применение при производстве гетерогенных катализаторов, нанесенных на различные носители с высокоразвитой поверхностью. Одними из самых многообещающих материалов подобного рода являются природные и синтетические цеолиты, уже исходно обладающие системой наноразмерных пор.

Благодаря высокой адсорбционной емкости и способности адсорбировать катионы тяжелых металлов и радионуклидов, цеолиты находят широкое применение для решения экологических задач, включая тонкую очистку воды и реабилитацию почв. В этой связи разработка селективных адсорбентов на основе природных и модифицированных цеолитов является одним из важных направлений физико-химических исследований России и Кубы. У кубинских коллег существует большой опыт научных исследований по использованию цеолитов в сельском хозяйстве, и особенно в медицине – лекарственные средства на основе модифицированных цеолитов прошли необходимые испытания на соответствие требованиям фармакопейных стандартов и включены в Национальную фармакопею Кубы.

Конкретной целью данного проекта является разработка физико-химических основ направленного синтеза новых функциональных композиционных материалов на основе модифицированных синтетических и природных цеолитов. Цеолиты – это алюмосиликаты с большой развитой

внутренней поверхностью, сформированной системой одно-, двух- или трехмерных каналов и полостей. Различные модификации цеолитов позволяют получить новые материалы с заданными свойствами. Для достижения поставленной цели необходимо решить ряд задач, включающий синтез материалов на основе цеолитов с различными варьируемыми параметрами (или модернизация природных материалов) и их последующее всестороннее исследование.

В частности, на первом этапе проекта большое внимание было уделено синтетическим медьсодержащим цеолитам, биметаллическим системам Ag-Fe и Ag-Cu, нанесенным на цеолит, а также природным цеолитам. Для получения металлсодержащих цеолитов использовались различные методы ионного обмена.

Ионный обмен позволяет заместить катион в исходной матрице на другой. В зависимости от условий ионного обмена можно получить материал с разным катионным составом, разным зарядовым состоянием и локальным окружением катионов, а также композитные материалы – цеолитную матрицу с нанесенными на нее металлическими наночастицами. Иными словами, метод и условия ионного обмена влияют на состав и структуру материала, а значит, и на его свойства.

Совместно с кубинскими коллегами были исследованы цеолиты со структурой морденита с разным химическим составом (варьирующимся отношением Si/Al) и разного катионного состава. Одной из задач проекта являлась оценка эффективности применения микроволнового излучения в реакции ионного обмена. Сравнения проводилось с рутинным (конвенционным) методом. На примере обмена в мордените ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{H}^+$  на ионы  $\text{Cu}^{2+}$  было показано, что микроволновой метод синтеза не только значительно сокращает время приготовления, но и приводит к систематически более высокому уровню обмена меди [1]. На *рис. 1* показана зависимость отношения параметров кристаллической решетки морденита  $a/b$ , характеризующего степень сжатия главного канала морденита, от общего уровня обмена исходного катиона на медь. Линейная зависимость указывает на то, что медь располагается в главном канале цеолита, стягивая стенки канала за счет электростатического взаимодействия.

Следует отметить, что подробный анализ состава до и после реакции ионного обмена с привлечением методов с различной глубиной проникновения в исследуемый образец показал, что распределение алюминия и меди неоднородно по глубине частицы (*рис. 2*). То есть ионы меди не находятся на поверхности образца, а проникают внутрь [2]. Данный факт необходимо учитывать в тех случаях, когда реакция идет только на внешней поверхности цеолита, как случается, если размер реагентов превышает размер входных окон в каналы цеолита, именно по этой причине получивших название «молекулярных сит».



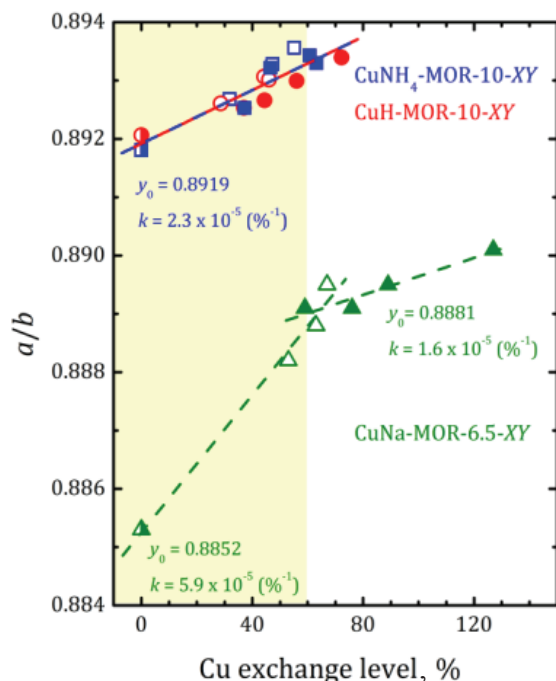


Рис. 1. Зависимость отношения параметров решетки морденита  $a/b$  от общего уровня обмена исходного катиона на медь. Открытые и закрытые символы соответствуют образцам, полученным рутинным и микроволновым методами соответственно [1].

Для исследования каталитических центров, расположенных в полостях цеолита, использовался метод инфракрасной спектроскопии. Была изучена адсорбция CO на медьсодержащих морденитах и высококремнеземистом никельсодержащем цеолите Ni-USY [3]. Установлено образование моно-, ди-, и трикарбонильных комплексов. Обнаружено явление изотопной изомерии, когда спектры изотопных смесей  $^{12}\text{CO}$ – $^{13}\text{CO}$  свидетельствуют о существовании двух типов дикарбониллов, отличающихся взаимным расположением двух молекул различного изотопного состава.

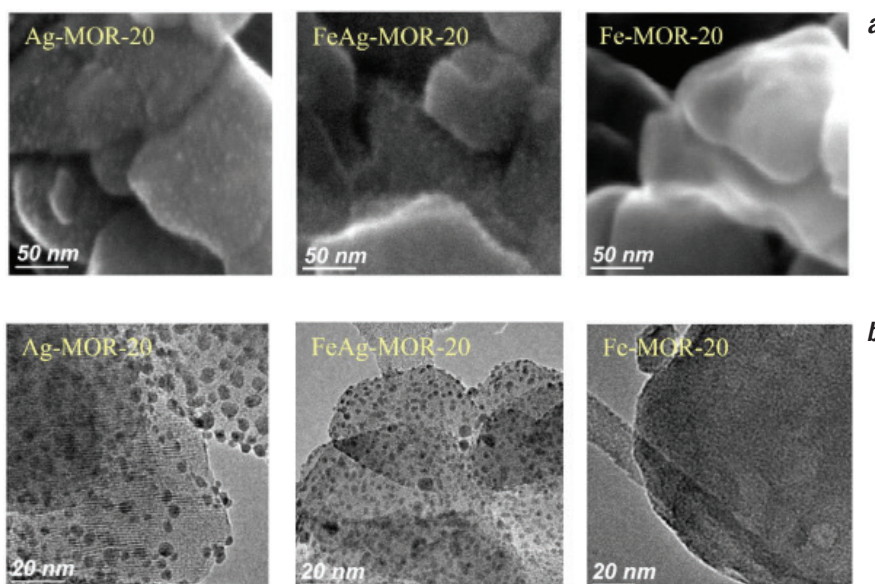


Рис. 3. Изображения СЭМ (а) и ПЭМ (б) для Ag-Fe-морденитов [4].

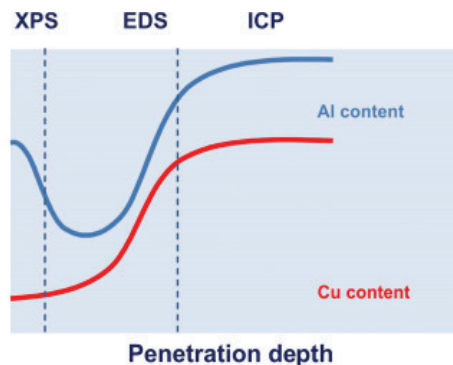


Рис. 2. Трехслойная структура частицы Си-обменного морденита [2].

Другим интересным классом исследованных объектов являются биметаллические системы Ag-Fe, нанесенные на морденит. Изучалось влияние температуры и порядка обмена ионов  $\text{Na}^+$  на  $\text{Ag}^+$  из раствора  $\text{AgNO}_3$  и на  $\text{Fe}^{2+}$  из раствора  $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_2$ . Как показали исследования, данные материалы могут успешно применяться для селективного каталитического восстановления оксидов азота. Для биметаллических Ag-Fe-морденитов серебро накапливается на поверхности в виде рентгеноаморфных наночастиц размером 2–10 нм. Частицы серебра отчетливо видны на изображениях, полученных с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) и просвечивающего электронного микроскопа (ПЭМ) (рис. 3), однако в рентгенограммах пики, соответствующие металлическому серебру, отсутствуют [4].

Исследования методом спектроскопии Мёссбауэра показали, что часть ионов железа переходит в состояние  $Fe^{3+}$  и замещает ионы  $Al^{3+}$  в решетке цеолита (рис. 4). На основе комплексного анализа данных о структуре, составе и морфологии синтезированных нанокмозитов был предложен механизм изоморфного замещения каркасных ионов  $Al^{3+}$  на ионы  $Fe^{3+}$ , происходящего в присутствии избытка ионов  $Ag^+$  в обменном растворе. Этот механизм приводит к созданию новых эффективных каталитических центров для реакции  $deNO_x$ , в качестве которых выступают (1) каркасный  $Fe^{3+}$ , активируемый близлежащим  $Ag^+$  и (2) наночастицы (размером несколько нанометров) серебра на поверхности Fe-морденита [4].

Кубинскими коллегами была приготовлена биметаллическая система Ag-Cu, нанесенная на клиноптилолит (CLI). Исследовалось влияние различного соотношения катионов в смешанном двухкомпонентном растворе  $Cu(NO_3)_2/AgNO_3$  и последующее термическое восстановление в потоке водорода при различных температурах [5]. Системы были охарактеризованы с помощью EXAFS и рентгеновской дифракции высокого разрешения (HR-XRD) (рис. 5). Показано влияние серебра на температуру восстановления ионов меди.

Следует отметить, что ученые из университета Гаваны являются признанными специалистами в исследовании ионообменных свойств природных цеолитов. В рамках данного проекта для уточнения роли валентного состояния железа и его местоположения – как ионообменного катиона, или внекаркасных наночастиц, или его включения в кристаллический каркас цеолита в процессе изоморфного замещения – ими исследовался природный морденит (ZP) после ионного обмена с солями  $Fe^{2+}$  или  $Fe^{3+}$ . Полученные образцы были протестированы в процессе восстановления монооксида азота с помощью смеси  $CO/C_3H_6$  [6]. Получено, что  $Fe^{2+}$ ZP при контакте с NO демонстрирует наивысшую интен-

сивность нитрозильных полос, приписанных аддуктам NO на изолированных или высокодисперсных внекаркасных наночастицах  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  и кластерах  $Fe_xO$ . Этот образец также характеризуется самой высокой сорбционной способностью по NO и активностью в восстановлении NO (рис. 6).

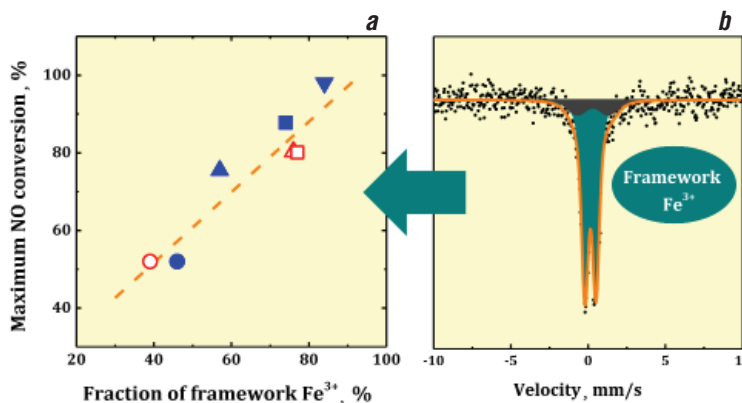


Рис. 4. а – Корреляция между наличием решеточного  $Fe^{3+}$  в мордените и каталитической  $deNO_x$  активностью; б – пример Мёссбауэровского спектра  $^{57}Fe$  и его разложения [4].

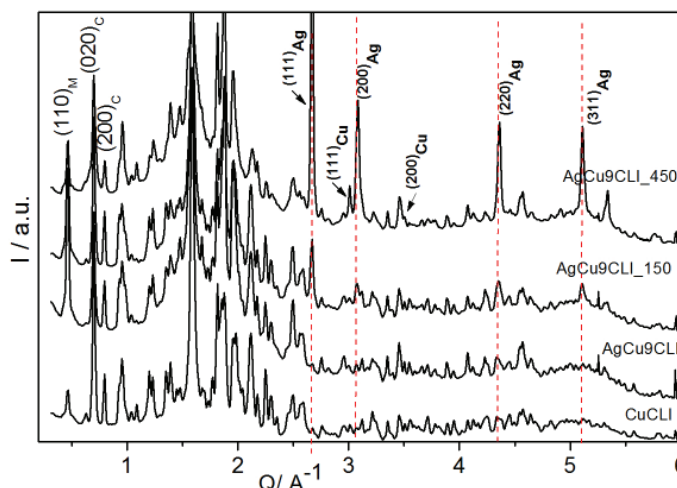


Рис. 5. Дифрактограммы высокого разрешения для ионообменных образцов  $CuCLI$  и  $AgCu_9CLI$ , а также восстановленных биметаллических образцов  $AgCu_9CLI_{150}$  и  $AgCu_9CLI_{450}$  [5].

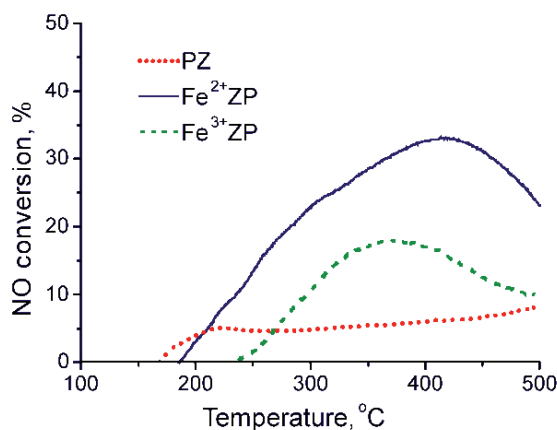


Рис. 6. Зависимость конверсии NO (%) смесью  $CO/C_3H_6$  над исходным цеолитом (ZP) и над обменными образцами в зависимости от температуры реакции [6].

Необходимо подчеркнуть, что работа велась в тесной кооперации между российскими и кубинскими участниками проекта. Энтузиазм обеих сторон позволил в течение года завершить первый этап этого проекта и уже к настоящему моменту опубликовать шесть статей в рецензируемых международных научных журналах. Другая часть полученных результатов находится в процессе подготовки к публикации. Кроме того, одним из важных моментов при выполнении данного исследования является широкое вовлечение в проводимые исследования коллег из других стран; среди соавторов опубликованных работ ученые из Франции, Италии, Польши, Мексики и Бразилии. Такая международная кооперация позволяет максимально расширить арсенал доступных экспериментальных методов для изучения наших наноматериалов.

Полученные на первом этапе результаты являются экспериментальной базой как для дальнейшего исследования

физико-химических свойств синтезированных материалов, так и для получения композитных объектов, в частности, катализаторов с более высокой активностью. Одновременно планируется изучение бактерицидных и фунгицидных свойств разрабатываемых материалов, поскольку серебро, медь, цинк даже в микродозах обладают сильными олигодинамическими свойствами. Среди направлений дальнейшего развития исследований можно выделить следующие:

– исследования бактерицидных свойств серебряносодержащих материалов (Россия);

– исследование кинетики ионного обмена под воздействием микроволнового излучения разной мощности (Куба, Россия);

– синтез и исследование свойств трехкомпонентных систем Zn-Fe-Cu и Zn-Ag-Cu, нанесенных на цеолит (Куба, Россия);

– исследование каталитических свойств синтезированных материалов (Россия);

– исследование пилларированных ламинарных (слоистых) цеолитов (структура, текстура, динамика воды в макропорах) (Россия);

– исследование природных цеолитов из различных месторождений России, Кубы и Мексики (Россия, Куба).

По всем перечисленным выше направлениям активно ведутся совместные исследования.



Участники российско-кубинского проекта РФФИ №18-53-34004:  
Марина Шеляпина, Иносенте Родригес-Изнага, Виталий Петрановский

## Литература

1. M.G. Shelyapina, E.A. Krylova, Y.M. Zhukov, I.A. Zvereva, I. Rodríguez-Iznaga, V. Petranovskii, S. Fuentes-Moyado *Molecules*, 2019, **24**(23), 4216. DOI: 10.3390/molecules24234216.
2. Y.M. Zhukov, M.G. Shelyapina, A.Yu. Efimov, E.V. Zhizhin, V. Petranovskii *Mater. Chem. Phys.*, 2019, **236**, 121787. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2019.121787.
3. R. Belykh, F. Maugé, A. Tsyganenko *Appl. Catal. A-Gen.*, 2019, **583**, 117140. DOI: 10.1016/j.apcata.2019.117140.
4. M.G. Shelyapina, J. Gurgul, K. Łątka, P. Sánchez-López, D. Bogdanov, Y. Kotolevich, V. Petranovskii, S. Fuentes *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2019, **299**, 109841. DOI: 10.1016/j.micromeso.2019.109841.
5. B. Concepción-Rosabal, I. Rodríguez-Iznaga, V. Petranovskii, F. Chavez-Rivas, S.J.A. Figueroa, A. Pentón-Madrigal *Revista Cubana de Física*, 2019, **36**, 119. (<http://www.revistacubanadefisica.org/index.php/rcf/article/view/2019v36n2p119>).
6. F. Chávez Rivas, I. Rodríguez-Iznaga, G. Berlier, D. Tito Ferro, B. Concepción-Rosabal, V. Petranovskii *Catalysts*, 2019, **9**(10), 866. DOI: 10.3390/catal9100866.



English

# Development of Nanocomposites Based on Cation-Exchange Framework Aluminosilicates for Solving the Actual Problems of Catalysis, Biomedicine and Ecology

*Marina G. Shelyapina*

Saint Petersburg State University  
1 Ulyanovskaya Str., Peterhof, Saint Petersburg, 198504, Russia  
marina.shelyapina@spbu.ru

*Aleksei A. Tsyganenko*

Saint Petersburg State University  
1 Ulyanovskaya Str., Peterhof, Saint Petersburg, 198504, Russia  
atsyg@yandex.ru

*Irina A. Zvereva*

Saint Petersburg State University  
1 Ulyanovskaya Str., Peterhof, Saint Petersburg, 198504, Russia  
irina.zvereva@spbu.ru

*Vitalii P. Petranovskii*

Saint Petersburg State University  
1 Ulyanovskaya Str., Peterhof, Saint Petersburg, 198504, Russia  
vitalii.petranovski@gmail.com

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34004).

## Project leaders:

*Inocente Rodríguez-Iznaga*

Instituto de Ciencia y Tecnología de Materiales  
de la Universidad de Habana, Cuba

*Marina G. Shelyapina*

Saint Petersburg State University,  
Russia

## Abstract

The main goal of the Project is to develop the physical and chemical bases for the directed synthesis of new functional composite materials based on modified synthetic and natural zeolites. Zeolites are aluminosilicates with a large developed inner surface formed by a system of one-, two- or three-dimensional channels and cavities. Various modifications of zeolites allow us to get new materials with specified properties. To achieve this goal, it is necessary to solve a number of problems, including the synthesis of materials based on zeolites with various changeable parameters (or the modernization of natural materials) and their subsequent comprehensive research. At the first stage of the Project, much attention was paid to synthetic copper-containing zeolites, Ag-Fe and Ag-Cu bimetallic systems deposited on zeolites, as well as natural zeolites. The work was carried out in close cooperation between Russian and Cuban participants of the Project. The results obtained at the first stage are the experimental basis for further investigation of the physical and chemical properties of the synthesized materials, as well as for obtaining composite materials, in particular catalysts with higher activity. At the same time, it is planned to study the bactericidal and fungicidal properties of the materials being developed, since silver, copper, and zinc, even in microdoses, have strong oligodynamic properties.

**Keywords:** nanocomposite materials synthesis, metal-containing zeolites, oligodynamic effect, Russian-Cuban partnership.

## References

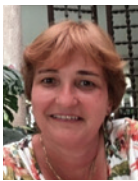
1. M.G. Shelyapina, E.A. Krylova, Y.M. Zhukov, I.A. Zvereva, I. Rodríguez-Iznaga, V. Petranovskii, S. Fuentes-Moyado *Molecules*, 2019, **24**(23), 4216. DOI: 10.3390/molecules24234216.
2. Y.M. Zhukov, M.G. Shelyapina, A.Yu. Efimov, E.V. Zhizhin, V. Petranovskii *Mater. Chem. Phys.*, 2019, **236**, 121787. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2019.121787.
3. R. Belykh, F. Maugé, A. Tsyganenko *Appl. Catal. A-Gen.*, 2019, **583**, 117140. DOI: 10.1016/j.apcata.2019.117140.
4. M.G. Shelyapina, J. Gurgul, K. Łątka, P. Sánchez-López, D. Bogdanov, Y. Kotolevich, V. Petranovskii, S. Fuentes *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2019, **299**, 109841. DOI: 10.1016/j.micromeso.2019.109841.
5. B. Concepción-Rosabal, I. Rodríguez-Iznaga, V. Petranovskii, F. Chávez-Rivas, S.J.A. Figueroa, A. Pentón-Madrigal *Revista Cubana de Física*, 2019, **36**, 119. (<http://www.revistacubanadefisica.org/index.php/rcf/article/view/2019v36n2p119>).
6. F. Chávez Rivas, I. Rodríguez-Iznaga, G. Berlier, D. Tito Ferro, B. Concepción-Rosabal, V. Petranovskii *Catalysts*, 2019, **9**(10), 866. DOI: 10.3390/catal9100866.



# Россия и Куба: сотрудничество через океан. Эффект памяти формы в керамических сегнетоэлектриках: первые результаты совместных исследований Российской академии наук и Университета Гаваны

М.С. Быбик, В.С. Калашников, В.В. Коледов, С.В. фон Гратовски,  
В.Г. Шавров, Д.Д. Кузнецов, А. Пелаиз-Барранко, Е.В. Морозов

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-57-34002).



**ПЕЛАИЗ-БАРРАНКО**  
Айме  
Гаванский университет, Куба



**КОЛЕДОВ**  
Виктор Викторович  
Институт радиотехники и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН

Популярную статью о международном проекте в области физики хочется начать с вопросов, которые волнуют умы и сердца многих людей во всём мире, и не только физиков, и не только научных работников.

В чем призвание фундаментальной науки в современном мире, в котором прогресс высоких технологий далеко опережает самые смелые прогнозы фантастов?

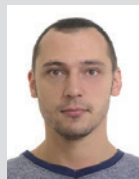
Где разгадка главных, казалось бы, очевидных, привычных и таких загадочных с точки зрения современной квантовой и классической физики явлений, как структура и фор-

ма твердых тел, с ее постоянством и изменчивостью?

Как научить молодых людей, каждый год стремящихся в двери университетов, Физике с Большой Буквы, то есть не просто предмету – физике с уже раскрытыми и описанными формулами законами, но и Науке Физике, то есть искусству исследовать Природу и открывать еще



**БЫБИК**  
Мария Сергеевна  
Институт радиотехники  
и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН



**КАЛАШНИКОВ**  
Владимир Сергеевич  
Институт радиотехники  
и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН

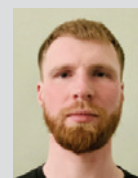
**КОЛЕДОВ**  
Виктор Викторович  
Институт радиотехники  
и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН



**фон ГРАТОВСКИ**  
Светлана Вячеславовна  
Фрязинский филиал  
Института радиотехники  
и электроники им.  
В.А. Котельникова РАН

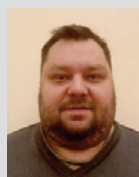


**ШАВРОВ**  
Владимир Григорьевич  
Институт радиотехники  
и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН



**КУЗНЕЦОВ**  
Дмитрий Дмитриевич  
Институт радиотехники  
и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН

**ПЕЛАИЗ-БАРРАНКО**  
Айме  
Гаванский университет,  
Куба



**МОРОЗОВ**  
Евгений Вячеславович  
Институт радиотехники  
и электроники  
им. В.А. Котельникова РАН

новые знания о материи, пространстве и времени?

Неискушенный читатель может усомниться: «Неужели в этом мире еще не всё познано и открыто, и нужно еще что-то исследовать, испытывать и открывать?».

Впрочем, начнем повествование о нашем проекте с традиционных вопросов о мотивации и актуальности запланированного исследования, а также представим группы – исполнители проекта, поддержанного по результатам международного конкурса, объявленного Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ) совместно с Министерством науки, технологии и окружающей среды Республики Куба (СИТМА):

Группу кубинских соавторов проекта возглавляет декан физического факультета Университета Гаваны, профессор Айме Пелаис-Барранко. Профессор А. Пелаис-Барранко – признанная в мире специалист в области изучения сегнетоэлектриков и автор ряда известных работ по экспериментальному изучению фазовых переходов в сегнетоэлектриках и мультиферроиках под действием изменения температуры и электрического поля. Читатель может познакомиться с ее работами, представленными в списке литературы [1–5].

Группу российских участников возглавляет доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник Института радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова РАН Виктор Викторович Коледов. Российская группа более 10 лет посвятила изучению фазовых переходов в интерметаллических сплавах и продемонстрировала свое изобретение – самый миниатюрный механический наноинструмент из сплава титан-никель-медь с термоуправляемым фазовым структурным переходом и замечательной способностью изменять свою форму и производить механическую работу в масштабе наноразмеров. Этот эффект известен как эффект памяти формы (ЭПФ)

или эффект Курдюмова. Читатель может найти подробности в работах [6–10].

Функциональными материалами, в отличие от конструкционных (то есть таких, как стали, алюминиевые, медные, никелевые и титановые сплавы), в современной литературе часто называют материалы, легко изменяющие свои характеристики – размер, форму, электропроводность и т. д. – под действием, казалось бы, незначительного изменения внешних условий (температуры, магнитного или электрического поля, механического напряжения и т. п.). На рисунке 1 представлены графики, иллюстрирующие это необычное явление на примере интерметаллического сплава системы титан-никель-медь ( $Ti_2NiCu$ ).

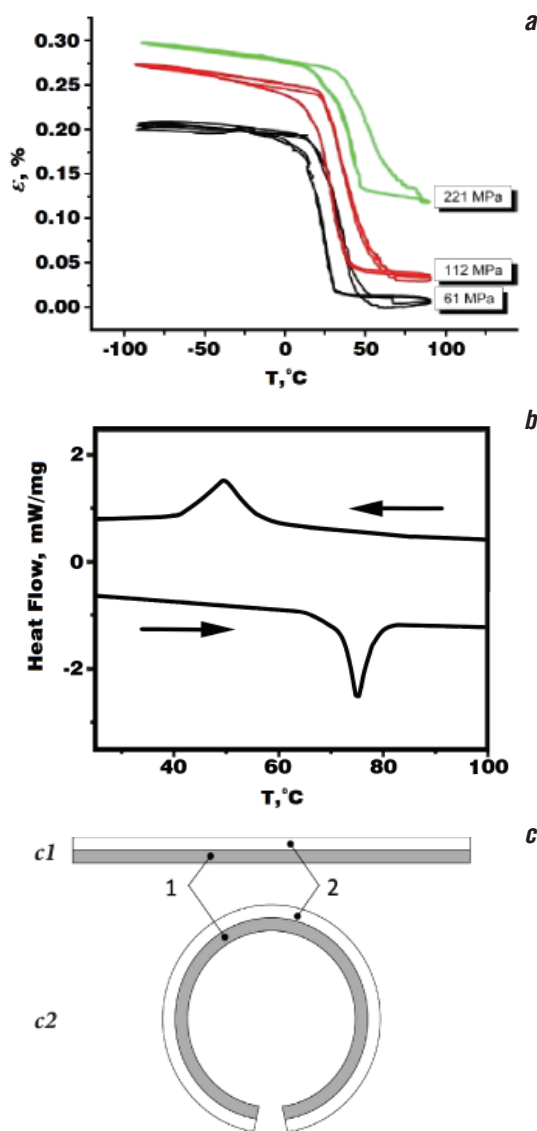


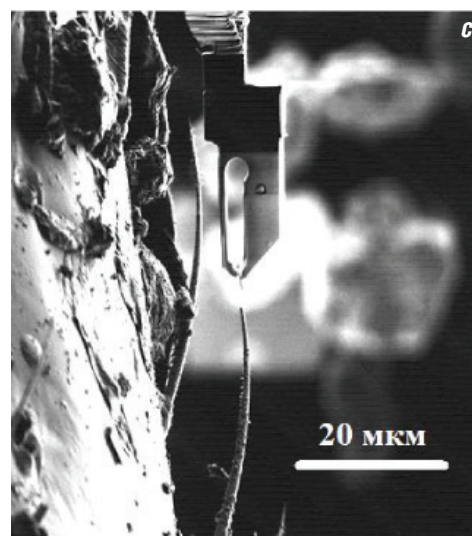
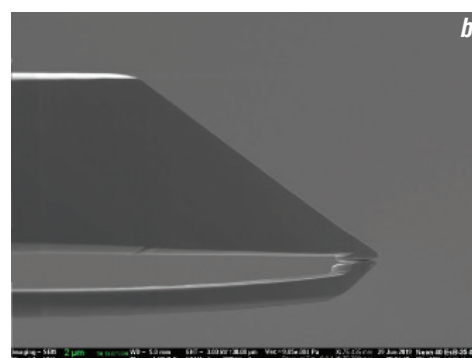
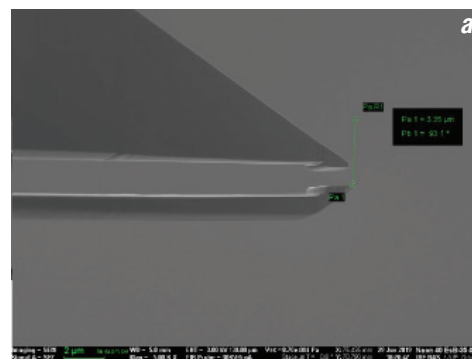
Рис. 1. Фазовое мартенситное превращение в интерметаллическом сплаве  $Ti_2NiCu$ : а – зависимость «деформация–температура–нагрузка», которая отвечает «резиноподобному» поведению металла; б – кривые зависимости теплоемкости сплава от температуры, полученные в дифференциальном сканирующем калориметре (ДСК) и демонстрирующие острые пики, связанные с фазовым переходом мартенсит–аустенит; в – принципиальная схема слоистого композита с ЭПФ, которая обеспечивает на несколько порядков большую управляемую изгибную деформацию, чем традиционная биметаллическая пластина (с1 – сплав в «холодном» мартенситном состоянии; с2 – нагрев включен, композит в аустенитном состоянии; 1 – интерметаллический сплав; 2 – слой прочного упругого металла).

На *рисунке 1a* представлен график, на котором по оси абсцисс отложена температура образца сплава, а по оси ординат – его относительное удлинение. График демонстрирует парадоксальное поведение материала, образец которого резко удлиняется, когда к нему приложено постоянное растягивающее усилие при уменьшении температуры в очень узком интервале от 40 до 60 °С. Такое неожиданное поведение называют «резиноподобным», псевдопластическим или термоупругим. В ходе эксперимента не только изменяется длина образца сплава, но и производится механическая работа. Сам металлический сплав выполняет функции механического двигателя!

Физическую природу эффекта приоткрывает график на *рисунке 1b*, который демонстрирует зависимость теплоемкости образца сплава  $Ti_2NiCu$  от температуры, снятой на ДСК. Два резких пика указывают на то, что именно в тот момент, когда механические свойства и форма образца испытывают резкие изменения, тепло поглощается материалом при нагреве или отдается из него при охлаждении. Это явление и называется термоупругим мартенситным переходом или эффектом Курдюмова. Материал в момент фазового перехода резко (до 10%) изменяет свой линейный размер и ведет себя как рабочее тело тепловой машины. Удивительно, что, изменяя форму, он сохраняет присущую металлам и сплавам прочность и твердость!

Физическая природа термоупругого мартенситного перехода объяснена академиком В.Г. Курдюмовым в 1947 г. При нагреве из низкотемпературной фазы с низкой симметрией, например тетрагональной, кристаллическая структура сплава переходит в кубическую, более симметричную. Наиболее близким к этому явлению является всем известная закалка стали. При ней также изменяется и структура, и механические свойства сплава железа с углеродом (стали). Но только изменение температуры и энергия процесса значительно больше. Название фаз «мартенсит» и «аустенит» также пришло из металлургии стали, и названы в честь металлургов: Уильям Чандлер Робертс-Остин (1843–1902) – аустенит и Адольф Мартенс (1850–1914) – мартенсит.

*Рисунок 2* схематически разъясняет принцип создания практического инструмента из сплава с ЭПФ, например, пинцета, приводимого в действие изменением температуры. Рабочий элемент пинцета композитный. Этот композит состоит из двух слоев: слоя сплава с ЭПФ и слоя прочного упругого металла. Если до соединения слоев активный слой с ЭПФ растянуть, прикладывая растягивающую силу одновременно с охлаждением, потом прочно соединить его с упругим слоем, то получится биметаллическая пластина, обратимо изгибающаяся при нагреве и охлаждении, но чрезвычайно чувствительная к изменению температуры! Современные методы нанотехнологии, в частности, метод селективного ионного травления, позволяют создать нанoinструменты – нанопинцеты. *Рисунок 2c* демонстрирует реальный нанопинцет в действии.



**Рис. 2.** Композитный нанопинцет с ЭПФ, управляемый нагревом. а – Нанопинцет при комнатной температуре; б – нагрев до температуры 60 °С приводит к сжатию нанопинцета; в – манипулирование биологическими микроволокнами субмикронной толщины при помощи нанопинцета из сплава  $Ti_2NiCu$ . (Более подробно об этом эксперименте можно прочесть в статье [10]).

Теперь сформулируем идею настоящего проекта. Она заключается в том, чтобы изучить диэлектрические сегнетоэлектрические материалы со структурными фазовыми переходами, которым многие годы посвятили кубинские коллеги, и совместно





Рис. 3. Встреча руководителей кубинской и российской групп на Физическом факультете Университета Гаваны.

с российской группой доказать существование в них ЭПФ, управляемого не только изменением температуры, но и приложением электрического поля. Предстоит изготовить образцы диэлектрических материалов с ЭПФ в виде устройств микронных размеров и испытать их при активации нагревом или приложением электрического поля. Необходимо проверить заключение, сделанное ранее авторами работы [11], о том, что на микро- и наноуровне размеров обычно хрупкая керамика не только становится прочной, но и демонстрирует ЭПФ, превосходящий самые лучшие функциональные интерметаллические сплавы с ЭПФ на основе никеля и титана.

Наш рассказ о ходе выполнения первого этапа проекта начнем с фотографий (рис. 3), сделанных в ходе дискуссий российских и кубинских участников проекта на Физическом факультете Университета Гаваны в феврале 2020 г. Обсуждаются образцы сплавов керамики на основе системы Pb-Zr-Ti-La-O, изготовленные в Гаванском Университете. Не правда ли, силуэты двух физиков чем-то напоминают силуэты моряков, склонившихся над картой?

Кристаллическая структура образцов схематически представлена на рисунке 4. На рис. 4b показана так называемая «фазовая диаграмма по составу». На ней в виде «паутины» кривых, подобно границам стран на географической карте, показаны области, где структура и свойства резко различаются, а границы областей

(«фаз») как раз и представляют линии фазовых переходов. Аналогия с картой очень уместна, но вот если навигаторы на просторах Земли и даже воздушного океана ограничены всего лишь тремя измерениями, то материаловеды, синтезирующие многокомпонентные сплавы, должны «путешествовать» и осваивать многомерные фазовые пространства! Сколько же нас еще ожидает находок и открытий в этом неизведанном мире в будущем!

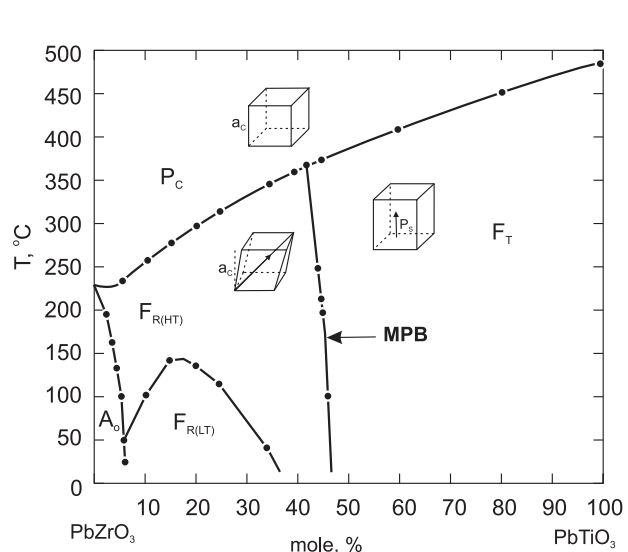
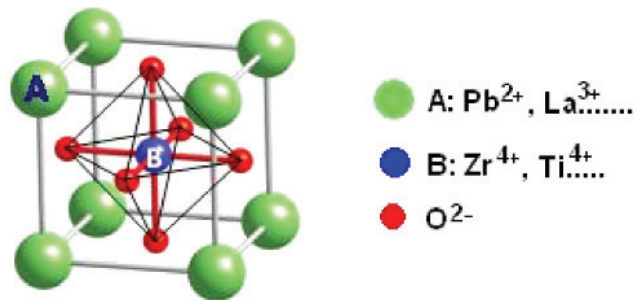


Рис. 4. а – Структура керамического материала Pb-Zr-Ti-La-O; б – фазовая диаграмма – «карта», руководствуясь которой экспериментатор, подобно капитану дальнего плавания, осуществляет «навигацию» в многомерном пространстве зависимости свойств исследуемого сегнетоэлектрического соединения Pb-Zr-Ti-O от его точного состава.





Рис. 5. Для организации экспериментов по изучению функциональных свойств новых материалов российской группой создана дистанционно управляемая установка. Разница в часовых поясах и тысячи километров не помешали онлайн-трансляциям проведения экспериментов.

За этапом подбора состава образцов следует технологический этап изготовления серии образцов разных областей многомерного фазового пространства составов. (Вот где нужны интуиция и опыт!). Затем проводятся предварительные исследования свойств, определения характерных температур фазовых переходов и отбор наиболее перспективных для исследования функциональных свойств, а на первом этапе проекта это именно ЭПФ, то есть резкое изменение формы при изменении температуры.

Для экспериментального исследования деформационных свойств материалов применяются приборы, именуемые ди-

латометрами. К сожалению, ни один из серийных приборов не подходит для измерений в широком диапазоне температур и давлений, в особенности на хрупких образцах. Российской группой создан прибор [12], позволяющий проводить измерения деформации при изгибе в широком диапазоне температур и давлений, причем исследования могут проводиться в дистанционном режиме,

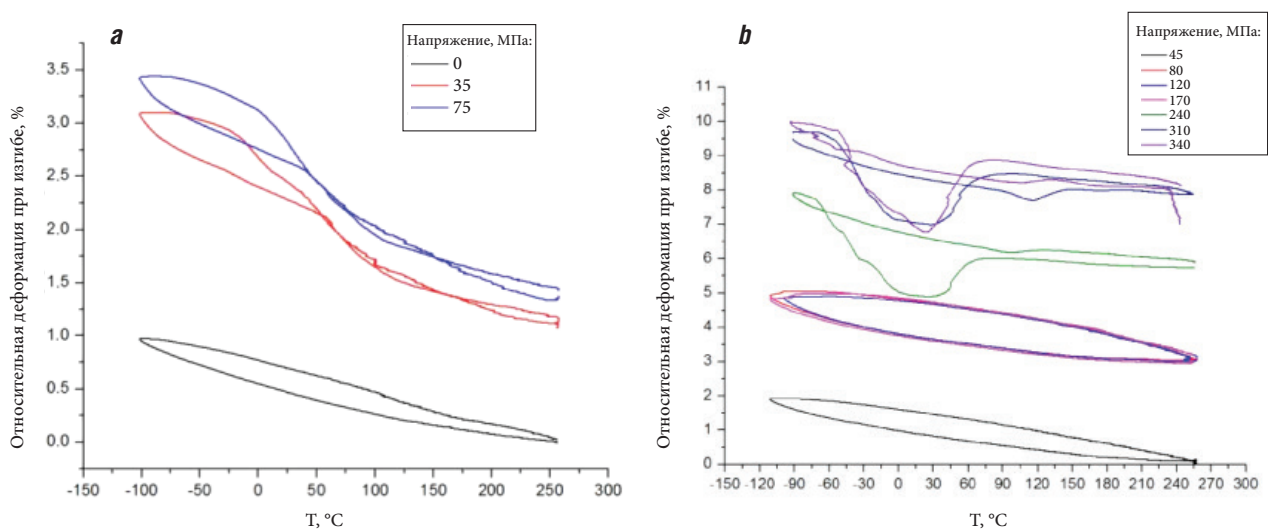


Рис. 6. Кривые зависимости деформации от температуры и нагрузки для образцов сегнетоэлектрической керамики  $(1-x)(\text{PbZrO}_3)+x\text{PbTiO}_3+\text{La}_2\text{O}_3$ . Вид аномалий на кривых имеет особенности, указывающие на ЭПФ и на зависимость деформации от направления приложения внешней силы: а – деформирующая сила приложена перпендикулярно оси прессования керамического образца; б – сила приложена под углом  $45^\circ$  к оси прессования.

с помощью Интернет. Рисунок 6 иллюстрирует такую принципиальную возможность – непосредственное наблюдение за ходом эксперимента на расстоянии более 9 000 км между Гаваной и Москвой.

Основным результатом совместных экспериментов на первом этапе проекта стали измерения, проведенные методом дифференциальной сканирующей калориметрии и трехточечного изгиба под постоянной нагрузкой. Они показали, что керамический материал  $(\text{Pb}_{0.95}\text{La}_{0.05})(\text{Zr}_{0.65}\text{Ti}_{0.35})_{0.9875}\text{O}_3$  испытывает фазовый структурный переход первого рода в интервале от  $-60$  до  $100$  °С. Полученные данные указывают на то, что низкотемпературный структурный переход имеет особенности, характерные для термоупругих мартенситных переходов. Структурный переход сопровождается обратимыми деформациями в результате термоциклирования под действием постоянной механической изгибающей силы, вызывающей в образце напряжения до 75 МПа. Наблюдаются гистерезисные эффекты и эффекты анизотропии, которые приводят к тому, что обратимые деформации наблюдаются наиболее ярко при приложении внешнего механического напряжения под углом к оси прессования керамического цилиндра. Гистерезисные явления электрических и электромеханических свойств и их зависимость от направления оси прессования в данном материале наблюдались кубинскими соавторами и ранее [2]. Полученные значения удельной прочности (до 300 МПа) при много-

кратно обратимой деформации до 2.5% вблизи ФП указывают на возможность существования в исследованном материале ЭПФ с перспективными, для практических приложений функциональными параметрами.

Дальнейшие исследования должны доказать возможность наблюдения эффекта памяти формы под воздействием изменения температуры, механического напряжения и электрического поля. Особый интерес представляет изучение этих эффектов на микро- и наномасштабе размеров образца и принципиальная возможность создания из них электроуправляемых наномеханических устройств.



Рис. 7. До встречи в Москве! Профессор В.В. Коледов и аспиранты ИРЭ им. В.А. Котельникова – участники российско-кубинского проекта Мария Быбик и Дмитрий Кузнецов передают привет кубинским коллегам.

Совместный проект РФФИ – СИТМА на первом этапе дал пока только предварительные, но уже обнадеживающие результаты. Молодые участники проекта – аспиранты ИРЭ им. В.А. Котельникова РАН теперь ждут в Москве молодых посланцев кубинской науки и их опытных руководителей (рис. 7). Загадки новых материалов, а может, и новые изобретения ждут своих первооткрывателей в неосвоенном многомерном пространстве новых материалов, как далекие необитаемые острова Океана ждали своих первопроходцев сотни лет назад...

## Литература

1. A. Peláiz-Barranco, M.P. Gutiérrez-Amador, A. Huanosta, R. Valenzuela  
*Appl. Phys. Lett.*, 1998, 73(14), 2039. DOI: 10.1063/1.122360.
2. A. Peláiz Barranco, F. Calderón Piñar, J. De los Santos Guerra, O. Pérez Martínez  
*Ferroelectrics*, 1998, 211(1), 249. DOI: 10.1080/00150199808232346.
3. A. Peláiz-Barranco, P. Marin-Franch  
*J. Appl. Phys.*, 2005, 97(3), 034104. DOI: 10.1063/1.1847727.
4. A. Peláiz Barranco, F. Calderón Piñar, O.P.M. Pérez Martínez, E. Torres García  
*J. Eur. Ceram. Soc.*, 2001, 21(4), 523.  
DOI: 10.1016/S0955-2219(00)00216-8.
5. Y. Mendez-González, A. Peláiz-Barranco and J.D.S. Guerra  
*Appl. Phys. Lett.*, 2019, 114(16), 162902.  
DOI: 10.1063/1.5088924.
6. A.V. Shelyakov, N.N. Sitnikov, V.V. Koledov, D.S. Kuchin, A.I. Irzhak, N.Yu. Tabachkova  
*Int. J. Smart Nano Mater.*, 2011, 2(2), 68.  
DOI: 10.1080/19475411.2011.567305.
7. A. Irzhak, V. Koledov, D. Zakharov, G. Lebedev, A. Mashirov, V. Afonina, K. Akatyeva, V. Kalashnikov, N. Sitnikov, N. Tabachkova, A. Shelyakov, V. Shavrov  
*J. Alloy. Compd.*, 586(Suppl. 1), S46468.  
DOI: 10.1016/j.jallcom.2012.10.119.

8. A.V. Irzhak, V.S. Kalashnikov, V.V. Koledov, D.S. Kuchin, G.A. Lebedev, P.V. Lega, N.A. Pikhtin, I.S. Tarasov, V.G. Shavrov, A.V. Shelyakov  
*Tech. Phys. Lett.*, 2010, **36**(4), 329.  
DOI: 10.1134/S1063785010040127.
9. D.S. Kuchin, P.V. Lega, A.P. Orlov, V.V. Koledov, A.V. Irzhak  
*B Proc. 2017 International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scales (MARSS) (Canada, QC, Montreal, 17–21 July, 2017)*, 2017, IEEE, pp. 1–4.  
DOI: 10.1109/MARSS.2017.8001932.
10. A. Kamantsev, A. Mashirov, P. Mazaev, V. Koledov, V. Shavrov, V. Dikan, A. Irzhak, A. Shelyakov  
*Microsc. Microanal.*, 2015, **21**(S3), 1999.  
DOI: 10.1017/S1431927615010776.

11. A. Lai, Z. Du, C.L. Gan, C.A. Schuh  
*Science*, 2013, **341**(6153), 1505. DOI: 10.1126/science.1239745.
12. V.S. Kalashnikov, V.V. Koledov, D.S. Kuchin, A.V. Petrov, V.G. Shavrov  
*Instrum. Exp. Tech.*, 2018, **61**(2), 306.  
DOI: 10.1134/S0020441218020148.

#### Основные публикации по результатам проекта

1. В.В. Колецов, В.Г. Шавров, А. Пелáйз-Барранко, В.С. Калашников, С.В. фон Граатовски  
*Журнал радиоэлектроники [электрон. журнал]*, 2019, №8.  
(<http://jre.cplire.ru/jre/aug19/6/text.pdf>).  
DOI: 10.30898/1684-1719.2019.8.6.

English

## Russia and Cuba: Cooperation across the Ocean. Shape Memory Effect in Ceramic Ferroelectrics: Results of Cooperation between the Russian Academy of Sciences and the University of Havana

*Mariya S. Bybik*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
11-7 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
Bybik.m.s@gmail.com

*Victor V. Koledov*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
11-7 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
Victor\_koledov@mail.ru

*Vladimir G. Shavrov*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
11-7 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
Shavrov32@mail.ru

*Aimé Peláiz-Barranco*

Universidad de La Habana, Cuba  
San Lázaro y L, Vedado, La Habana 10400, Cuba  
pelaiz@fisica.uh.cu

*Vladimir S. Kalashnikov*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
11-7 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
newballer@mail.ru

*Svetlana V. von Gratowski*

Fryazino Branch of Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
1 Vvedensky Sq., Fryazino Moscow region, 141120, Russia  
Svetlana.gratowski@yandex.ru

*Dmitry D. Kuznetsov*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
11-7 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
kuznetsov.dmitry89@gmail.com

*Evgeniy V. Morozov*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS  
11-7 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
evgvmorozov@gmail.com

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-57-34002).

#### Project leaders:

*Aimé Peláiz-Barranco*

Universidad de La Habana, Cuba

*Victor V. Koledov*

Kotelnikov Institute of Radioengineering and Electronics, RAS, Russia

#### Abstract

In recent decades, there has been a clear trend to replace metal materials with dielectric, composite, in particular, polymers, ceramics, *etc.* in a variety of technology sectors from packaging to aircraft manufacturing. Also this trend has affected functional materials in recent years. In particular, it is shown that the dielectric ceramic materials such as zirconium oxide, are superior to even the best of them, such as nanostructured intermetallic NiTi alloy with shape memory effect (SME). This project aims to continue this trend. Its goal is the creation and study of new ferroelectrics, ceramic materials and multiferroics with structural phase transitions. The project aims to study the physical and functional properties of these materials, as well as to study their bright physical effects, such as

thermal and electric fields controlled SME, electro- and elastocaloric effect and other effects associated with phase transitions.

During the first stage of the project, the Cuban group's members, who have extensive experience in the synthesis and research of ferroelectrics, ceramic materials and multiferroics, produced samples of ferroelectric ceramics with phase transitions. The Russian group, that has achieved priority results in the field of functional intermetallics research, has created and applied original methods to demonstrate the SME in them. Russian project participants visited Havana twice. Two lectures were given to students and teachers of the faculty of Physics of the University of Havana. The first joint interactive experiments were conducted on remote access to a computerized installation using the Havana – Moscow Internet telecommunication line.

At the upcoming stages, both thermo- and electrically controlled phase transitions in the newly created samples of ceramic ferroelectrics will be jointly investigated. During the project, the mechanical, ferroelectric, magnetic and functional properties of the new materials will be investigated on a micro- and nanoscale of the sample size, using new experimental methods developed by the Russian group. The Cuban and Russian groups will also discuss the prospects of applying its results in the field of microsystem engineering, electronics, nanotechnology, and medicine.

**Keywords:** ceramic ferroelectrics, multiferroics, shape memory effect, structural phase transitions, Russian-Cuban partnership.

## References

1. A. Peláiz-Barranco, M.P. Gutiérrez-Amador, A. Huanosta, R. Valenzuela  
*Appl. Phys. Lett.*, 1998, **73**(14), 2039.  
DOI: 10.1063/1.122360.
2. A. Peláiz Barranco, F. Calderón Piñar, J. De los Santos Guerra, O. Pérez Martínez  
*Ferroelectrics*, 1998, **211**(1), 249.  
DOI: 10.1080/00150199808232346.
3. A. Peláiz-Barranco, P. Marin-Franch  
*J. Appl. Phys.*, 2005, **97**(3), 034104.  
DOI: 10.1063/1.1847727.
4. A. Peláiz Barranco, F. Calderón Piñar, O.P.M. Pérez Martínez, E. Torres García  
*J. Eur. Ceram. Soc.*, 2001, **21**(4), 523.  
DOI: 10.1016/S0955-2219(00)00216-8.
5. Y. Mendez-González, A. Peláiz-Barranco and J.D.S. Guerra  
*Appl. Phys. Lett.*, 2019, **114**(16), 162902.  
DOI: 10.1063/1.5088924.
6. A.V. Shelyakov, N.N. Sitnikov, V.V. Koledov, D.S. Kuchin, A.I. Irzhak, N.Yu. Tabachkova  
*Int. J. Smart Nano Mater.*, 2011, **2**(2), 68.  
DOI: 10.1080/19475411.2011.567305.
7. A. Irzhak, V. Koledov, D. Zakharov, G. Lebedev, A. Mashirov, V. Afonina, K. Akatyeva, V. Kalashnikov, N. Sitnikov, N. Tabachkova, A. Shelyakov, V. Shavrov  
*J. Alloy. Compd.*, **586**(Suppl. 1), S46468.  
DOI: 10.1016/j.jallcom.2012.10.119.
8. A.V. Irzhak, V.S. Kalashnikov, V.V. Koledov, D.S. Kuchin, G.A. Lebedev, P.V. Lega, N.A. Pikhtin, I.S. Tarasov, V.G. Shavrov, A.V. Shelyakov  
*Tech. Phys. Lett.*, 2010, **36**(4), 329. DOI: 10.1134/S1063785010040127.
9. D.S. Kuchin, P.V. Lega, A.P. Orlov, V.V. Koledov, A.V. Irzhak  
In *Proc. 2017 International Conference on Manipulation, Automation and Robotics at Small Scales (MARSS) (Canada, QC, Montreal, 17–21 July, 2017)*, 2017, IEEE, pp. 1–4.  
DOI: 10.1109/MARSS.2017.8001932.
10. A. Kamantsev, A. Mashirov, P. Mazaev, V. Koledov, V. Shavrov, V. Dikan, A. Irzhak, A. Shelyakov  
*Microsc. Microanal.*, 2015, **21**(S3), 1999.  
DOI: 10.1017/S1431927615010776.
11. A. Lai, Z. Du, C.L. Gan, C.A. Schuh  
*Science*, 2013, **341**(6153), 1505. DOI: 10.1126/science.1239745.
12. V.S. Kalashnikov, V.V. Koledov, D.S. Kuchin, A.V. Petrov, V.G. Shavrov  
*Instrum. Exp. Tech+*, 2018, **61**(2), 306.  
DOI: 10.1134/S0020441218020148.

### Flagship publication of the project

1. V.V. Koledov, V.G. Shavrov, A. Peláiz-Barranco, V.S. Kalashnikov, S.V. von Gratowski  
*J. Rad. Electron. [Zhurnal Radioelektroniki]*, 2019, №8.  
(<http://jre.cplire.ru/jre/aug19/6/text.pdf>) (in Russian).  
DOI: 10.30898/1684-1719.2019.8.6.



## Флуоресцентная лазерная спектроскопия молекул, важных для биологии и медицины

О.С. Васютинский, М.Э. Сасин, И.В. Семенова, Х. Рубайо-Сонейра

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-53-34001).



**РУБАЙО-СОНЕЙРА**

**Хесус**

Высший институт технологий  
и прикладных наук, Гаванский университет, Куба



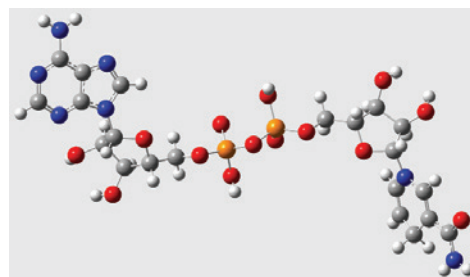
**ВАСЮТИНСКИЙ**

**Олег Святославович**

Физико-технический институт  
им. А.Ф. Иоффе РАН, Россия

Наши исследования в рамках проекта РФФИ – СИТМА находятся в русле современной общемировой тенденции поиска молекулярных механизмов возникновения онкологических заболеваний, их ранней диагностики и лечения. Известно, что целый ряд биологических молекул, находящихся в живых клетках человека и животных, обладают способностью флуоресцировать под действием лазерного излучения и поэтому могут быть использованы как чувствительные бесконтактные флуоресцентные зонды, сигнализирующие о биохимических процессах, происходящих в клетке под действием тех или иных внешних воздействий. К таким молекулам относятся, например, биологические коэнзимы: никотинамидадениндинуклеотид (NADH), никотинамидадениндинуклеотид фосфат (NADP) и флавинадениндинуклеотид (FAD). Известно также, что эти молекулы являются индикаторами и регуляторами окислительно-восстановительных реакций, происходящих в клетке, которые играют важную роль в процессах обмена веществ и энергии в живых организмах. Дисбаланс в протекании этих реакций может, с одной стороны, привести к возникновению злокачественных новообразований, а с другой

стороны, может свидетельствовать о наличии патологических процессов. На *рис. 1* приведена структура молекулы NADH.



*Рис. 1. Структура молекулы NADH.*

В последние годы в нашей лаборатории в Физико-техническом институте им. А.Ф. Иоффе были разработаны высокочувствительные лазерные методы, предназначенные для анализа флуоресценции биологиче-

**ВАСЮТИНСКИЙ**

**Олег Святославович**

Физико-технический  
институт им. А.Ф. Иоффе  
РАН



**САСИН**

**Максим Эммануилович**

Физико-технический  
институт им. А.Ф. Иоффе  
РАН



**СЕМЕНОВА**

**Ирина Владимировна**

Физико-технический  
институт им. А.Ф. Иоффе  
РАН

**РУБАЙО-СОНЕЙРА**

**Хесус**

Высший институт  
технологий и прикладных  
наук, Гаванский университет,  
Куба

ских молекул, возбуждаемых сверхкороткими лазерными импульсами. Разработанные методы обладают чрезвычайно высоким временным разрешением на уровне около сотни пикосекунд ( $10^{-10}$  с) и пространственным разрешением на уровне долей микрона ( $10^{-6}$  м). Было обнаружено, что измеряемые параметры флуоресценции, такие, как времена затухания, поляризация и некоторые другие, существенно зависят от того, где и в каких условиях находится флуоресцентный зонд в живой клетке, что дает возможность получать важную информацию о внутриклеточных процессах.

Настоящий проект посвящен применению разработанных методов для исследования особенностей поведения молекул NADH, NADPH и FAD при различных условиях окружающей среды. Основная цель нашей научной работы – получение фундаментальной информации об окислительно-восстановительных реакциях в клетках, которая может оказаться исключительно важной для создания новых методик диагностики онкологических заболеваний.

В частности, особый интерес представляет обнаруженная недавно зависимость времен затухания флуоресценции этих молекул от интенсивности окислительно-восстановительных процессов внутри клеток. Как было продемонстрировано в исследованиях, осуществленных в нескольких лабораториях мира, обнаруженная зависимость позволяет в определенных условиях отличать здоровые клетки от онкологических. Вместе с тем, понимание физико-химических механизмов, ответственных за эти изменения времен затухания флуоресценции коэнзимов, до настоящего времени отсутствует.

В рамках проекта РФФИ – СГТМА были проведены экспериментальные и теоретические исследования анизотропии многофотонного поглощения биологическими молекулами лазерного излучения, вре-

мен затухания флуоресценции и времен вращательной диффузии в биологических растворах, включая растворы белков. В ближайшем будущем планируется проводить эти исследования также в живых клетках. Основной используемый экспериментальный метод был основан на двухфотонном возбуждении молекул сверхкороткими лазерными импульсами с последующей регистрацией затухания излучения флуоресценции молекул и определения параметров этой флуоресценции в зависимости от условий эксперимента. Применение для возбуждения флуоресценции сверхкоротких лазерных импульсов фемтосекундной длительности оказалось очень перспективным, поскольку позволило создать практически невозмущающие методы исследования процессов, протекающих в сложных биологических молекулах в масштабе реального времени.

В работах по проекту проводились исследования молекул-флуорофоров NADH, NADPH и FAD в биологических растворах. Эксперименты проводились с использованием установки, схема которой представлена на *рис. 2*.

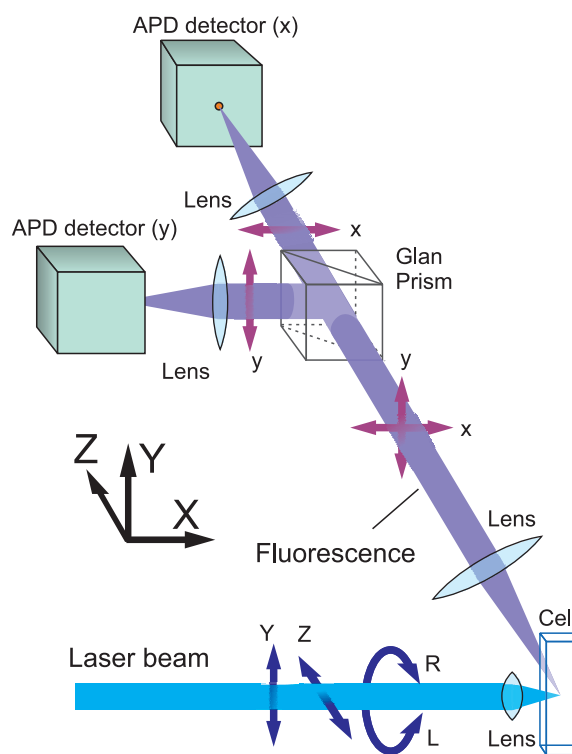
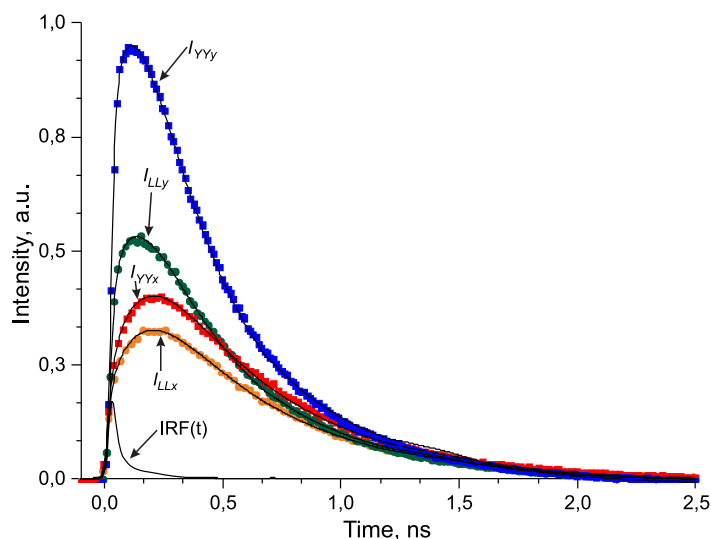


Рис. 2. Схема экспериментальной установки.

Возбуждение поляризованной флуоресценции молекул осуществлялось линейно- или циркулярно-поляризованными лазерными импульсами пико- и фемтосекундной длительности. Возбуждающий лазерный пучок фокусировался в центр кварцевой кюветы с исследуемым раствором, а излучение флуоресценции регистрировалось в перпендикулярном направлении, что позволяло избежать попадания рассеянного лазерного излучения в канал де-

тектирования. Поскольку возбуждение осуществлялось поляризованным излучением, происходило возбуждение только тех молекул в образце, молекулярная ось которых была ориентирована параллельно направлению поляризации лазерного излучения. В результате излучение их флуоресценции также было поляризовано, причем степень поляризации этого излучения и его затухание во времени несло важную информацию о процессах релаксации возбужденных состояний молекул. В частности, при взаимодействии возбужденных молекул с микроокружением происходила переориентация их молекулярных осей, или вращательная диффузия, что приводило к изменению поляризации наблюдаемой флуоресценции, причем время вращательной диффузии зависело от вязкости растворителя, структуры и свойств окружающих молекул, а также от размера и формы исследуемых молекул.

В экспериментах для разработки методов определения вязкости и полярности растворов исследуемые молекулы-флуорофоры помещались в растворы метанола в воде с разной концентрацией, а для исследования взаимодействия этих молекул с белками использовались растворы соответствующих белков. В качестве примера получаемых экспериментальных результатов на *рис. 3* приведены кривые затухания флуоресценции водного раствора молекул NADH, полученные при возбуждении на длине волны 720 нм.



*Рис. 3.* Экспериментальные сигналы.

Каждая кривая затухания на *рис. 3* соответствует различным комбинациям поляризации (линейной или циркулярной) возбуждающего излучения и излучения флуоресценции. Как видно, все эти кривые существенно различны, что было использовано для определения параметров флуоресценции. Математическая обработка полученных экспериментальных сигналов осуществлялась на основе процедуры глобальной подгонки параметров,

реализованной с помощью алгоритма дифференциальной эволюции на языке Python3.

Группой кубинских участников проекта, возглавляемой профессором Хесусом Рубайо-Сонейра (InSTEC, Гаванский университет), были проведены исследования по численному моделированию двухфотонного возбуждения молекулярных зондов и процессов переноса энергии в условиях различного микроокружения. Полученные результаты были использованы для создания моделей передачи энергии в биологических молекулах для разных типов молекулярного окружения.

В результате проведенных в рамках проекта исследований был получен целый ряд новых научных результатов, в частности:

- Разработан новый невозмущающий метод определения локальной вязкости биологических растворов, в частности находящихся внутри живых клеток.

- Предложена принципиально новая модель, позволяющая физически обосновать наблюдающееся многоэкспоненциальное затухание флуоресценции молекул NADH и FAD в растворах и в живых клетках, а также объяснить изменение скорости этого затухания в зависимости от полярности раствора и от степени связывания этих молекул с белками.

- Исследованы обратимые взаимодействия молекулы NADH, связанной с белком алкогольдегидрогеназой, с микроокружением соответствующего сайта и с другой молекулой NADH, связанной с тем же белком. На основании сравнения разработанных моделей с полученными экспериментальными данными установлен конкретный механизм взаимодействия, соответствующий используемым условиям эксперимента, и впервые определено характерное время этого взаимодействия.

- Установлено, что молекулы NADH и NADPH имеют практически



идентичный набор параметров флуоресценции во всех исследованных биологических растворах, включая растворы белков. Поэтому разделение этих двух молекул-флуорофоров оптическими методами в растворах невозможно.

- Предложен новый метод исследования и определения конформационных состояний, в которых могут находиться молекулы-флуорофоры в биологических растворах в зависимости от условий эксперимента. Установлено, что общепринятый упрощенный учет только двух видов конформационных состояний – «сложенного» и «расправленного» – в ряде случаев недостаточен для объяснения оптических экспериментов в растворах и клетках.

- Квантово-химические расчеты электронной структуры молекул NADH и FAD, находящихся в растворах в различных конформационных состояниях, были впервые проведены с учетом коррекции на дисперсионные взаимодействия. Полученные результаты были использованы для создания моделей передачи энергии в биологических молекулах для разных типов молекулярного окружения.

- Исследована симметрия двухфотонного возбуждения в молекулах NADH в биологических растворах. Впервые продемонстрировано наличие одновременно двух существенно различающихся и сравнимых по интенсивности каналов возбуждения. Один из этих каналов характеризуется одинаковым направлением поляризации обоих фотонов вдоль дипольного момента молекулы, а второй канал – взаимно перпендикулярными поляризациями этих фотонов.

Полученные результаты были опубликованы в соавторстве с зарубежными участниками проекта в ведущих международных журналах и представлены в виде докладов на крупных международных конференциях. Всего по результатам исследований опубликовано восемь статей в

журналах, индексируемых в WoS Core Collection и Scopus, и представлены доклады на 21 российских и международных конференциях. Полученные результаты могут найти широкое применение в исследованиях окислительно-восстановительных реакций в живых клетках и для разработки методов ранней диагностики социально значимых заболеваний.



Рис. 4. О.С. Васютинский перед докладом в Гаванском Университете.

В течение первого года выполнения проекта двое российских участников, О.С. Васютинский и И.В. Семенова, посетили Гавану с двухнедельным рабочим визитом, в течение которого были обсуждены и систематизированы полученные результаты и намечены планы дальнейших исследований (рис. 4, 5).



Рис. 5. Руководитель проекта О.С. Васютинский (а) и один из исполнителей проекта И.В. Семенова (b) с руководителем проекта с Кубинской стороны Х. Рубайо-Сонейра во время визита в Гавану в январе 2019 г.



English

## Laser Fluorescent Spectroscopy of Biologically Relevant Molecules

*Oleg S. Vasyutinskii*

Ioffe Institute, RAS  
26 Polytekhnicheskaya Str., Saint Petersburg, 194021, Russia  
osv@pms.ioffe.ru

*Irina V. Semenova*

Ioffe Institute, RAS  
26 Polytekhnicheskaya Str., Saint Petersburg, 194021, Russia  
Irina.Semenova@mail.ioffe.ru

*Maxim E. Sasin*

Ioffe Institute, RAS  
26 Polytekhnicheskaya Str., Saint Petersburg, 194021, Russia  
sasin@ffm.ioffe.ru

*Jesus Rubayo-Soneira*

Instituto Superior de Tecnologias y Ciencias Aplicadas,  
Universidad de La Habana  
Ave. Salvador Allende #1110 e/ Calzada de Infanta y Ave.  
Rancho Boyeros, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba  
jrs@instec.cu

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34001).

### Project leaders:

*Jesus Rubayo-Soneira*

Instituto Superior de Tecnologias y Ciencias Aplicadas,  
Universidad de La Habana, Cuba

*Oleg S. Vasyutinskii*

Ioffe Institute, RAS, Russia

### Abstract

Our research within the framework of the RFBR–CITMA project is in the mainstream of the current global trend of investigation of molecular mechanisms of oncological diseases, their early diagnostics and treatment.

The polarized fluorescent laser methods, developed earlier by the project members, were applied in experiments for investigation of fluorescence anisotropy and mechanisms of fluorescence decay in molecular coenzymes NADH, NADPH, and FAD. The research was focused on the investigation of polarized fluorescence of the coenzymes in solutions and cells, excited by femto- or pico-second laser pulses. In particular, a thorough analysis of anisotropy of fluorescence decay rates and rotational diffusion times as function of experimental parameters was performed. Polarized fluorescence decay in coenzymes NADH, NADPH, and FAD was studied in aqueous-methanol and in protein-containing solutions. The influence of NADH conformational states and solution viscosity and polarity on the fluorescence parameters has been analyzed.

The main results of the research are as follows. A new noninvasive method for determination of the local intramolecular viscosity has been developed. A model for interpretation of the multiexponential fluorescence decay in NADH and FAD in solutions was built. The model allows for explanation of the change of the fluorescence decay rate on solution polarity and on binding with proteins. Reversible interactions of a protein-bound NADH with a corresponding site microenvironment and with another NADH molecule imbedded in the same protein have been investigated. Comparison of the models developed with experimental data was performed and resulted in understanding of the interaction mechanism and in determination of the decay time specific for this interaction. A new method for separation of NADH conformation states in biological solutions has been developed. As shown, a widely used simplified consideration of only two conformations: “folded” and “unfolded” is insufficient for explanation of the results of optical experiments in NADH and NADPH in solutions. *Ab initio* quantum-chemical computations of electronic structure and excitation parameters in several NADH conformers in methanol and water with an account to dispersion correction have been performed at the first time. The symmetry of two-photon excitation of NADH in biological solutions was investigated. The results obtained suggest the simultaneous existence of two different excitation channels with comparable intensities. One of the channels is described by the same polarization of both photons along the molecular dipole moment direction and another by two mutually perpendicular polarizations of the photons.

The research performed under the project provided novel fundamental information on the structure and dynamics of coenzymes NADH, NADPH and FAD as probes and regulators of metabolic activity in living cells at norm and in pathology. A practical application of the project results can be the development of a new laser-based method for early diagnostics of malignant pathologies. The results obtained were published in collaboration with foreign partners in eight papers and presented at twenty one Russian and international conferences.

**Keywords:** laser spectroscopy, polarized fluorescence of coenzymes, early diagnostics of malignant pathologies, interpretation model.

## Персонафицированная цитогеномика заболеваний, связанных с нарушением развития центральной нервной системы у детей

С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная, И.Ю. Юров

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-515-34005).



**МЕНДЕС-РОСАДО**  
**Луис Альберто**  
Национальный центр  
медицинской генетики, Куба



**ВОРСАНОВА**  
**Светлана Григорьевна**  
Научно-исследовательский клинический  
институт педиатрии им. академика  
Ю.Е. Вельтищева Российского  
национального исследовательского  
медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Персонафицированная геномика (цитогеномика) является актуальным научно-практическим направлением в современной молекулярной медицине и медицинской генетике, в рамках которого аккумулируются новые знания относительно этиологии и патогенеза генетически обусловленных заболеваний, а также в разработке геномных технологий для молекулярной диагностики и персональной терапии хромосомных и геномных болезней, в частности, у больных с нарушением психики. Заболевания, связанные с нарушением развития центральной нервной системы (ЦНС), являются одной из наиболее частых и социально значимых причин инвалидизации детей. Большинство случаев этих заболеваний относится к недифференцированным или идиопатическим формам с неизвестной этиологией и патогенезом [1–3]. Более того, в на-

стоящее время разрабатывается и апробируется научно обоснованный алгоритм молекулярной диагностики, позволяющий проводить квалифицированное медико-генетическое консультирование и научно обоснованную тактику «ведения» пациента. Многочисленные клиничко-генетические исследования в этой области показали высокую генетическую гетерогенность умственной отсталости, которая требует индивидуального (персонализированного) подхода к генетической диагностике. Разработка научно обоснованных стратегий диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушением развития ЦНС у детей, зависит от корректной постановки генетического диагноза, то есть определения генетической причины заболевания [4–6] (рис. 1).

Предварительные исследования, выполненные на основе технологии полногеномного сканирования нарушений генома с помощью ДНК-микроматриц (молекулярное карiotипирование) показали, что геномные и хромосомные нарушения (вариации числа копий последовательности ДНК ядерного генома – CNV) могут наблюдаться не менее чем в 20% случаев этой патологии, представляя собой наиболее частую генетическую причину идиопатической умственной отсталости. Известно также, что аккумуляция CNV, модифицирующая геномные сети, может являться причиной заболевания у детей, создавая своего рода «мута-

**ВОРСАНОВА**  
**Светлана Григорьевна**  
Научно-исследовательский  
клинический институт педиатрии  
им. академика Ю.Е. Вельтищева  
Российского национального  
исследовательского медицинского  
университета им. Н.И. Пирогова



**КУРИННАЯ**  
**Оксана Сергеевна**  
Научно-исследовательский  
клинический институт педиатрии  
им. академика Ю.Е. Вельтищева  
Российского национального  
исследовательского медицинского  
университета им. Н.И. Пирогова



**ЮРОВ**  
**Иван Юрьевич**  
Научный центр  
психического здоровья

ционное бремя». Считается, что этот феномен может иметь этиологическую значимость для болезней мозга у детей, оставаясь при этом крайне малоизученным при заболеваниях, связанных с нарушением развития ЦНС. Понимание этого геномного механизма возникновения патологии ЦНС требует дополнительных исследований соответствующих когорт пациентов, различающихся по этническому и расовому происхождению, поскольку такая «нагрузка» обладает своей спецификой в разных популяциях. Исследования в этой области фундаментальной медицины и медицинской генетики, основанные на молекулярных технологиях, выделяют в особое направление – персонализированную геномику. В практической медицине молекулярные технологии позволяют разработать и усовершенствовать известные методы анализа патологических вариаций генома (рис. 2) и создать алгоритм геномной диагностики с целью профилактики и лечения недифференцированной умственной отсталости (рис. 1).

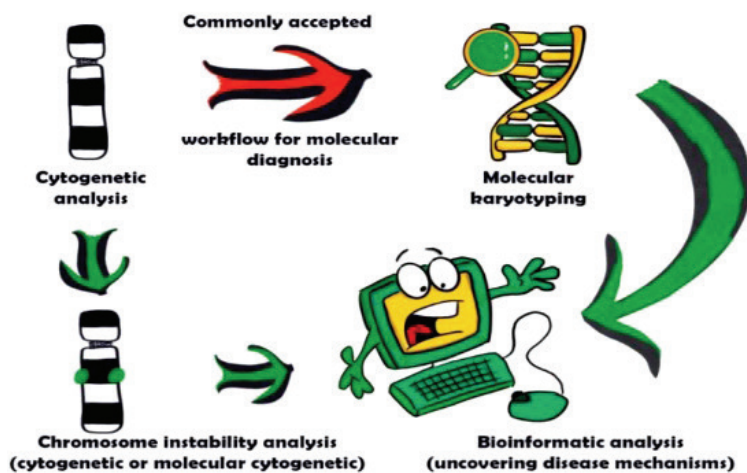


Рис. 1. Схематическое изображение последовательности действий при исследованиях молекулярных и клеточных механизмов заболеваний, вызванных хромосомной нестабильностью. При анализе необходимо следовать по зеленым стрелкам или, другими словами, анализировать нестабильность хромосом путем карiotипирования и метода FISH – флуоресцентной гибридизации *in situ* – (учитывая большое число клеток), затем проводится молекулярное карiotипирование. Применение биоинформатического метода является обязательным для изучения механизмов болезни [2].

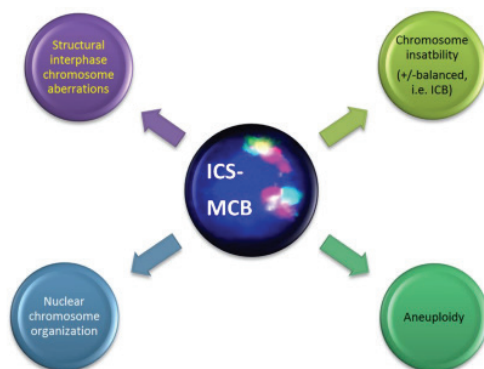


Рис. 2. Использование технологии ICS-MCB для анализа геномных вариаций при молекулярно-нейроцитогенетических исследованиях болезней, связанных с нарушениями ЦНС [5].

Проводимое исследование направлено на развитие персонализированной медицины и персонализированной геномики заболеваний ЦНС, включая идиопатическую умственную отсталость; цель исследования заключается в определении роли вариаций генома в этиологии и патогенезе умственной отсталости, а также в разработке алгоритма геномной диагностики данных заболеваний [7, 8].

Актуальность проводимого исследования определяется тем, что впервые охарактеризован спектр геномных вариаций в кубинской когорте детей с нарушениями развития ЦНС и впервые будет проведен сравнительный анализ («мутационное бремя») в группах детей разного этнического и расового происхождения для определения роли данного феномена в этиологии этих болезней ЦНС в детском возрасте. Анализ мировой научной литературы в области биомедицины показывает, что до настоящего времени результатов подобных исследований не представлено. Учитывая, что, помимо описания геномных вариаций, будут также предложены «процессы-кандидаты» и возможные генетические (геномные) механизмы нарушения развития ЦНС на основе анализа кубинской и российской когорт детей с соответствующими формами нарушения психики, можно констатировать, что настоящее исследование на сегодняшний день не имеет мировых аналогов. Полученные данные могут также расширить возможности научно обоснованной молекулярной терапии данных форм нарушения психики за счет новых фундаментальных знаний об этиологической роли «нагрузки CNV» при болезнях ЦНС у детей. Это достижение крайне актуально, принимая во внимание социальную значимость данного заболевания [6–8].

В рамках данного проекта при помощи высокоразрешающего полногеномного анализа (молекулярно-геномного анализа методом SNP array – методом поиска однонуклео-



тидных полиморфизмов) впервые проведено исследование кубинской когорты детей с нарушениями развития ЦНС. Исследование данной когорты детей никогда ранее не проводилось при помощи подобных молекулярно-цитогенетических методов высокого разрешения. Это позволит выявить нарушения генома, ассоциированные с патогенезом заболевания мозга, у большого количества детей с идиопатическими формами умственной отсталости, аутизма, эпилепсии. Помимо этого, планируется сравнительное исследование двух когорт детей с нарушениями развития ЦНС (русской и кубинской групп). Это позволит выявить характерные для той или иной когорты детей с аномалиями генома и CNV. Будет также проведено изучение «мутационного бремени» у пациентов из обеих групп. Несмотря на то, что современные исследования показывают значительную вероятность вклада данного феномена в этиологию болезней мозга у детей, он ранее не исследовался в контексте заболеваний, связанных с нарушением развития ЦНС, как в русской, так и в кубинской когортах детей с данными заболеваниями. Проект является актуальным и потому, что понимание геномных механизмов возникновения патоло-

гии ЦНС (например, механизм, изображенный на рисунке 3) требует дополнительных исследований соответствующих когорт пациентов, различающихся по этническому и расовому происхождению, поскольку «мутационное бремя» обладает своей спецификой в разных популяциях [5, 6].

За время проведения работы в рамках нашего проекта была сформирована репрезентативная когорта детей с нарушениями развития ЦНС, включающая умственную отсталость с аутистическими проявлениями и врожденными пороками развития. Она включает в себя 417 детей (243 индивидуума – русская группа, 174 индивидуума – кубинская группа). Пациенты из обеих когорт были исследованы с помощью цитогенетических методов – стандартного кариотипирования и/или метода FISH [9, 10]. Цитогенетическое исследование всех русских образцов проводилось на препаратах метафазных хромосом, полученных из клеток лимфоцитов периферической крови, культивированных *in vitro* в соответствии со стандартной процедурой, модифицированной в лаборатории молекулярной цитогенетики нервно-психических заболеваний ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова [11]. Эти же препараты использовались и для молекулярно-цитогенетических методов, в основе которых лежит технология FISH. Все исследования русской когорты с помощью метода FISH проводились с использованием ДНК-проб из оригинальной коллекции лаборатории. В результате проведенных исследований хромосомные аномалии обнаружены у 15.6% детей из русской группы и у 21.8% детей из кубинской группы. Начаты исследования методом молекулярного кариотипирования (SNP array, разрешение не менее 1 000 пар нуклеотидов). На основании полученных данных и клинических рекомендаций были выбраны 75 пациентов из русской когорты. Исследования образцов ДНК этих па-

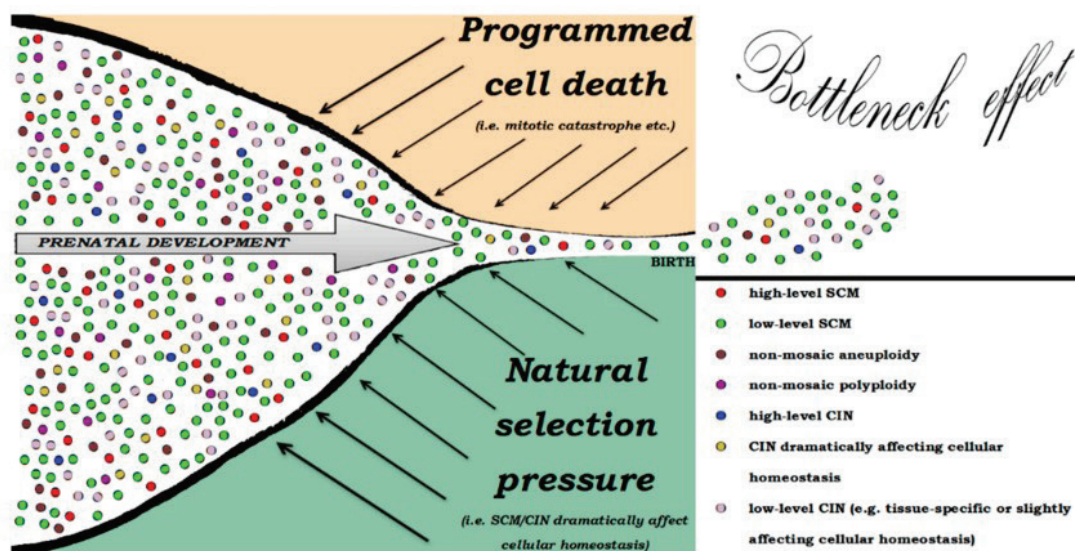


Рис. 3. Схематическое представление модели «бутылочного горлышка» для объяснения естественного отбора в процессе пренатального развития. Эффект «бутылочного горлышка» – результат естественного отбора и запрограммированной гибели клеток [3].



циентов осуществлялись методом молекулярного кариотипирования с помощью платформы компании Affymetrix для микроматричного SNP array анализа высокого разрешения (разрешение: не менее 1 000 пар нуклеотидов; количество проб – 2.696 миллионов). В исследованной группе были выявлены следующие нарушения генома: хромосомные аномалии, размер которых превышал 400 тысяч пар нуклеотидов, в том числе анеуплоидии; сложные перестройки (наличие нескольких хромосомных аномалий у одного индивидуума); участки потери гетерозиготности, затрагивающие импринтированные гены. Обнаружены мозаичные нарушения генома у 23 пациентов (30.7%), патогенные и вероятно патогенные CNV – у 39 пациентов (52%), участки потери гетерозиготности, характерные для пациентов от кровнородственных браков, – у 3 пациентов (4%), патогенные и вероятно патогенные CNV и участки гетерозиготности, затрагивающие импринтированные гены, – у 8 пациентов (10.7%). Суммируя результаты проделанной работы, следует сказать, что изменения генома были выявлены в 96% случаев. Кубинские ученые с использованием тех же критериев отбора выбрали 50 индивидуумов для продолжения исследований при помощи молекулярного кариотипирования.

Таким образом, анализируя предварительные результаты, впервые в мире сформирована кубинско-российская репрезентативная когорта детей с нарушением развития ЦНС. Показано, что в обобщенной когорте из 417 детей микроскопически видимые хромосомные аномалии наблюдались в 18.2% случаев. Из данной когорты отобраны пациенты для последующего молекулярно-генетического анализа, который по предварительным данным позволяет обнаружить различные патогенные и вероятно патогенные изменения генома в 96% исследованных образцов [1–3].

По итогам совместной работы над проектом №18-515-34005 опубликовано 24 статьи и 17 тезисов. На рисунке 4 представлены научные сотрудники – участники настоящего проекта.



Рис. 4. Фотографии российской группы исследователей (а) и руководителя кубинской группы исследователей (б).

## Литература

1. I.Y. Iourov  
*Curr. Genomics*, 2019, 20(2), 77.  
DOI: 10.2174/138920292002190422120524.
2. S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, I.V. Soloviev, A.D. Kolotii, I.A. Demidova, V.S. Kravets, O.S. Kurinnaia, M.A. Zelenova, I.Y. Iourov  
*OBM Genetics*, 2019, 3(1), 9. DOI: 10.21926/obm.genet.1901068.
3. I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, S.I. Kutsev  
*Genes*, 2019, 10(5), 379. DOI: 10.3390/genes10050379.
4. И.Ю. Юров, С.Г. Ворсанова, М.А. Зеленова, О.С. Курирная, К.С. Васин, Ю.Б. Юров  
В Сб. Мат. Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья «Психиатрическая наука в истории и перспективе» (РФ, Москва, 7 июня, 2019). РФ, Москва, ФГБНУ НЦПЗ, 2019, с. 243–244. (<http://www.ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/conf/Материалы конференции посвященной 75-летию НЦПЗ.pdf>).
5. I.Y. Iourov, T. Liehr, S.G. Vorsanova, L.A. Mendez-Rosado, Y.B. Yurov  
*Research Results in Biomedicine*, 2019, 5(3), 4.  
DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-1.
6. L.A. Mendez-Rosado, A.L. Crus, M.A. Zelenova, S.G. Vorsanova, I.Y. Iourov  
*Revista Cubana de Pediatría*, 2020, 92(4), e918.
7. М.А. Зеленова, С.Г. Ворсанова, И.Ю. Юров  
*Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*, 2019, №4-1, 101.  
DOI: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-101-102.
8. S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, I.Y. Iourov  
*Mol. Cytogenet.*, 2020, 13, 16. DOI: 10.1186/s13039-020-00488-0.
9. С.Г. Ворсанова, И.В. Соловьев, О.С. Курирная, В.С. Кравец, А.Д. Колотий, И.А. Демидова, В.О. Шаронин, Ю.Б. Юров, И.Ю. Юров  
*Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2020, 65(2), 40.  
DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-40-48.

10. I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, M.A. Zelenova, O.S. Kurinnaia, V.S. Kravets, A.D. Kolotii, I.A. Demidova, K.S. Vasin, V.O. Sharonin, Y.B. Yurov. *Mol. Cytogenet.*, 2019, 12(Suppl. 1), 7.P3. DOI: 10.1186/s13039-019-0439-z.
11. М.А. Зеленова, Ю.Б. Юров, С.Г. Ворсанова, О.С. Куринная, И.Ю. Юров

В Сб. Мультидисциплинарные аспекты молекулярной медицины: Материалы V Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (РФ, С.-Петербург, 26–29 марта, 2020), РФ, Санкт-Петербург, Изд. СПбГЭУ, 2020, с. 96–97. ([http://molmed.spb.ru/wp-content/uploads/2020/12/sbornik-molmed-2020\\_28.11.20.pdf](http://molmed.spb.ru/wp-content/uploads/2020/12/sbornik-molmed-2020_28.11.20.pdf)).

English

## Identification of Genomic Alterations in Neurodevelopmental Disorders

**Svetlana G. Vorsanova**

Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics  
of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia  
2 Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia  
svorsanova@mail.ru

**Oksana S. Kurinnaia**

Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics  
of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia  
2 Taldomskaya Str., Moscow, 125412, Russia  
kurinnaiaos@mail.ru

**Ivan Yu. Iourov**

Mental Health Research Center  
Kashirskoe Hwy, 34, Moscow, Russia, 115522  
ivan.iourov@gmail.com

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-515-34005).

### Project leaders:

**Luis Alberto Méndez-Rosado**

National Center of Medical Genetics, Cuba

**Svetlana G. Vorsanova**

Veltishchev Research and Clinical Institute for Pediatrics  
of Pirogov Russian National Research Medical University, Russia

### Abstract

Genetic diagnosis by molecular karyotyping is required in neurobehavioral disorders. This technology of genome analysis offers an opportunity for the analysis of copy number variations (CNV) and chromosomal abnormalities to identify the mechanism of disease and develop treatment tactics in each patient (personalized approach to the diagnosis and treatment of the patient). In addition, the accumulation of chromosomal mutations modifying gene/genome networks can cause a disease in children, creating a “mutational burden”. Understanding this common, albeit poorly investigated, genomic mechanism of central nervous system (CNS) pathology requires additional large-scale studies of respective cohorts of patients differing in ethnic and racial origins, inasmuch as the burden possesses specific features for each population. Our project provides solutions for two major problems in the international cooperation framework: 1) Cuban researchers are able to perform genomic analysis of the national cohort of children with neurodevelopmental disorders, which has not been ever performed, through the collaboration with Russian colleagues; 2) new data on genomic pathology obtained in our project contributes to the expansion of the knowledge in the field of genomic medicine, increases the molecular diagnostic potential in context of disease mechanism identification and development of tactics for the treatment of previously incurable genomic.

**Keywords:** genome analysis, molecular karyotyping, children’s neurodevelopmental disorders, Russian-Cuban collaboration.

### References

1. I.Y. Iourov

*Curr. Genomics*, 2019, 20(2), 77.  
DOI: 10.2174/138920292002190422120524.

2. S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, I.V. Soloviev, A.D. Kolotii, I.A. Demidova,

V.S. Kravets, O.S. Kurinnaia, M.A. Zelenova, I.Y. Iourov  
*OBM Genetics*, 2019, 3(1), 9. DOI: 10.21926/obm.genet.1901068.

3. **I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, S.I. Kutsev**  
*Genes*, 2019, **10**(5), 379. DOI: 10.3390/genes10050379.
4. **I.Yu. Iourov, S.G. Vorsanova, M.A. Zelenova, O.S. Kurinnaia, K.S. Vasin, Yu.B. Yurov**,  
In Proc. Anniversary All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation, Dedicated to the 75<sup>th</sup> Anniversary of the Scientific Center for Mental Health “Psychiatric Science in History and Perspective” [Yubileynaya Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsia s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennaya 75-letiyu Nauchnogo tsentra psikhicheskogo zdorovya “Psikhiatricheskaya nauka v istorii i perspective”] (RF, Moscow, 7 June, 2019), RF, Moscow, NTsPZ Publ., 2019, pp. 243–244 (in Russian).  
(<http://www.ncpz.ru/siteconst/userfiles/file/conf/Материалы конференции посвященной 75-летию НЦПЗ.pdf>).
5. **I.Y. Iourov, T. Liehr, S.G. Vorsanova, L.A. Mendez-Rosado, Y.B. Yurov**  
*Research Results in Biomedicine*, 2019, **5**(3), 4.  
DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-3-0-1.
6. **L.A. Mendez-Rosado, A.L. Crus, M.A. Zelenova, S.G. Vorsanova, I.Y. Iourov**  
*Revista Cubana de Pediatría*, 2020, **92**(4), e918.
7. **M.A. Zelenova, S.G. Vorsanova, I.Yu. Iourov**  
*V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology [Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva]*, 2019, №4–1, 101 (in Russian).  
DOI: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-101-102.
8. **S.G. Vorsanova, Y.B. Yurov, I.Y. Iourov**  
*Mol. Cytogenet.*, 2020, **13**, 16.  
DOI: 10.1186/s13039-020-00488-0.
9. **S.G. Vorsanova, I.V. Solovev, O.S. Kurinnaia, V.S. Kravets, A.D. Koloty, I.A. Demidova, V.O. Sharonin, Yu.B. Yurov, I.Yu. Iourov**  
*Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2020, **65**(2), 40 (in Russian).  
DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-40-48.
10. **I.Y. Iourov, S.G. Vorsanova, M.A. Zelenova, O.S. Kurinnaia, V.S. Kravets, A.D. Kolotii, I.A. Demidova, K.S. Vasin, V.O. Sharonin, Y.B. Yurov**  
*Mol. Cytogenet.*, 2019, **12**(Suppl. 1), 7.P3.  
DOI: 10.1186/s13039-019-0439-z.
11. **Yu.B. Yurov, M.A. Zelenova, S.G. Vorsanova, O.S. Kurinnaia, I.Y. Iourov**  
In Proc. Multidistsiplinarnye aspekty molekulyarnoy meditsiny: Materialy V Rossiyskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem “Molekulyarnye osnovy klinicheskoy meditsiny – vozmozhnoe i realnoe” [Multidisciplinary Aspects of Molecular Medicine: Proc. the V Russian Congress with International Participation “Molecular Foundations of Clinical Medicine – Possible and Real”] (RF, Saint Petersburg, 26–29 March, 2020), Rf, Saint Petersburg, S.-Pb. SEU Publ., 2020, pp. 96–97 (in Russian). ([http://molmed.spb.ru/wp-content/uploads/2020/12/sbornik-molmed-2020\\_28.11.20.pdf](http://molmed.spb.ru/wp-content/uploads/2020/12/sbornik-molmed-2020_28.11.20.pdf)).



## Природа дает нам подсказки в поиске лекарств

В.Г. Ненайденко

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-53-34002).



**РИВЕРА**  
Дэниэль Гарсия  
Гаванский университет, Куба



**НЕНАЙДЕНКО**  
Валентин Георгиевич  
Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова

Пептиды и белки являются основой всех живых организмов, однако их фармакологическое применение ограничено в качестве лекарственных средств. Пептиды обычно не соответствуют правилам, используемым для качественной оценки лекарств. Кроме того, пептидные связи чувствительны к ферментативному гидролизу протеазами и пептидазами, присутствующими в кишечнике, что приводит к быстрой деградации большинства природных пептидов. В результате эти молекулы демонстрируют низкую пероральную биодоступность. Конформационная лабильность линейных пептидов также отрицательно влияет на их биологическую активность. Линейный пептид должен принимать правильную конформацию, биологически активную при связывании с белком-мишенью. Если гибкость молекулы высока, она может существовать в виде большого количества различных (неактивных) конформаций. В результате аффинность связывания значительно снижается. Циклические пептиды, напротив, способны предварительно организовывать циклический

каркас и боковые цепи аминокислот. Макроциклические пептиды, состоящие исключительно из природных аминокислот, продуктов их биохимических превращений, а также соединений, содержащих непептидные фрагменты, широко встречаются в природе – в тканях грибов, морских губок и микроорганизмов, а также у высших растений. В подавляющем большинстве этих молекул находятся метаболиты более крупных пептидов и белков. Занимая промежуточное пространство между малыми молекулами и белками, макроциклы могут использовать исключительную специфичность биологических лекарств и синтетическую достижимость низкомолекулярных лекарств.

Грамицидин С – первый советский антибиотик, выделенный Гаузе и Бражниковой в 1942 г. из споровой палочкой *Bacillus brevis var.* Этот природный пептид сыграл важную роль в спасении многих тысяч жизней на фронтах Великой Отечественной войны. Позднее было установлено, что грамицидин С – весьма необычный белок: его молекула не линейная, а циклическая, он содержит всего пять различных аминокислот, причем каждая из них повторяется в цикле дважды. На данный момент разработано достаточно большое количество лекарств на основе пептидов (рис. 1), например:

- 1) ланреотид и октреотид, которые являются синтетическими аналогами соматостатина и широко используются для лечения ряда опухолевых заболеваний и акромегалии;
- 2) бентиромид, использующийся для выявления экзокринной недостаточности поджелудочной железы;
- 3) антибиотики грамицидин С, валиномицин, циклоспорин и многие другие;
- 4) гексарелин – стимулятор гормона роста.

**НЕНАЙДЕНКО**  
Валентин Георгиевич  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова

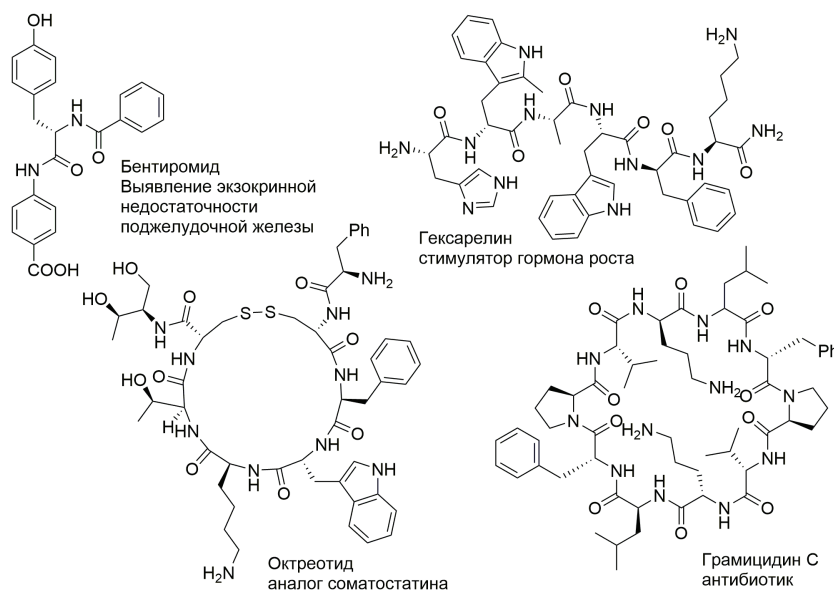


Рис. 1. Примеры пептидных лекарственных препаратов.

Включение гетероциклических мотивов в структуру циклического пептида часто приводит к стабилизации его вторичной структуры. Это приводит к улучшению метаболической стабильности, активности и селективности пептидных лекарственных средств. Многие природные макроциклы включают в себя фрагменты различных гетероциклов. Выбор строительных блоков и широкий арсенал синтетических методов органической химии позволяют синтезировать различные классы циклических пептидомиметиков, в которых отдельные фрагменты аминокислот или пептидных связей заменены гетероциклическими фрагментами. Таким образом, сама природа подсказывает нам поле деятельности (рис. 2).

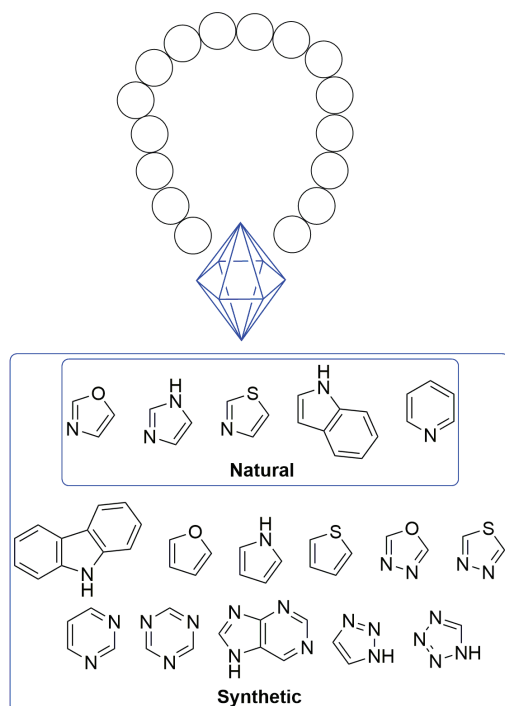


Рис. 2. Известные в литературе гетероциклы, встречающиеся в макроциклических пептидах и депсипептидах.

Благодаря описанным преимуществам всё большее число синтетических макроциклов находится на разных этапах клинических испытаний. Около 70 макроциклических препаратов в настоящее время находятся в клиническом применении, около 40 из них являются пептидами. Интерес фармацевтической промышленности к разработке новых терапевтических средств на основе циклических пептидов непрерывно растет.

В рамках выполнения проекта РФФИ–СИТМА обобщены данные по химическим свойствам и биологической активности макроциклических пептидомиметиков, содержащих гетероциклический фрагмент. Подготовка данного обзора позволила нам лучше осмыслить направление, которое мы исследуем в рамках данного проекта РФФИ, в особенности касающееся синтеза триазольных производных. В рамках выполнения проекта нами подготовлен и опубликован в журнале *Chemical Reviews* обзор, посвященный химии макроциклических пептидов, содержащих гетероциклический фрагмент. Изучено влияние фрагмента пролина или пиперидиновой кислоты на медь-катализируемую макроциклизацию и разработан новый метод синтеза макроциклических триазолсодержащих пептидомиметиков.

тиков. Расстояние между азидным и ацетиленовым концом, а также присутствие жестких фрагментов определяют ход макроциклизации. Как оказалось, другие факторы, такие как наличие  $\text{CF}_3$ -группы, являются вторичными и мало влияют на природу образующегося макроциклического продукта. Увеличение расстояния между ацетиленовым и азидным концами, а также наличие остатка пипеколиновой кислоты в сочетании с другими жесткими фрагментами способствуют образованию мономеров. Как результат, Уги-«click»-стратегия открывает путь к мономерным (12–13-членным) или димерным (24–28-членным) триазолсодержащим макроциклам с выходами до 98%. По материалам данной части

работы опубликована статья в *European Journal of Organic Chemistry*. Также исследована комбинация реакций Пассерини – «click» как метод синтеза макроциклических депсипептидов. Для этого была получена серия азид- и этинилсодержащих линейных депсипептидов. Показано, что в целом ход  $\text{CuAAC}$  схож с циклизацией продуктов реакции Уги, и ключевыми факторами, определяющими направление макроциклизации, также являются длина линейного депсипептида и наличие жестких фрагментов. Полученные в рамках проекта макроциклы исследуются кубинскими коллегами в плане противораковой и других видов биологической активности (рис. 3).

Также в рамках проекта нами синтезировано новое семейство лигандов, содержащих фрагменты тетразола и пиразолина, полученное с использованием эффективно-го одностадийного подхода. Реакция азидо-Уги с солями N-пиразолиния открывает прямой доступ к целевым соединениям, полученным с выходом до 86%. Их полезность была продемонстрирована синтезом комплексов  $\text{Cu}$  и  $\text{Pd}$  (рис. 4).

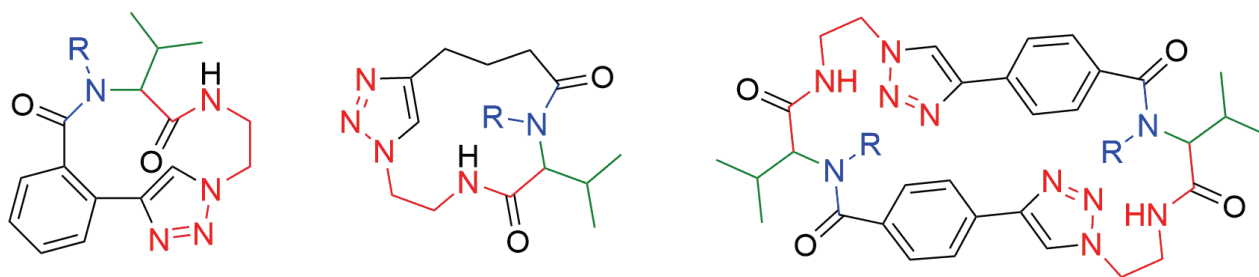


Рис. 3. Примеры макроциклов, синтезированных на основе последовательности реакций Уги-клик.

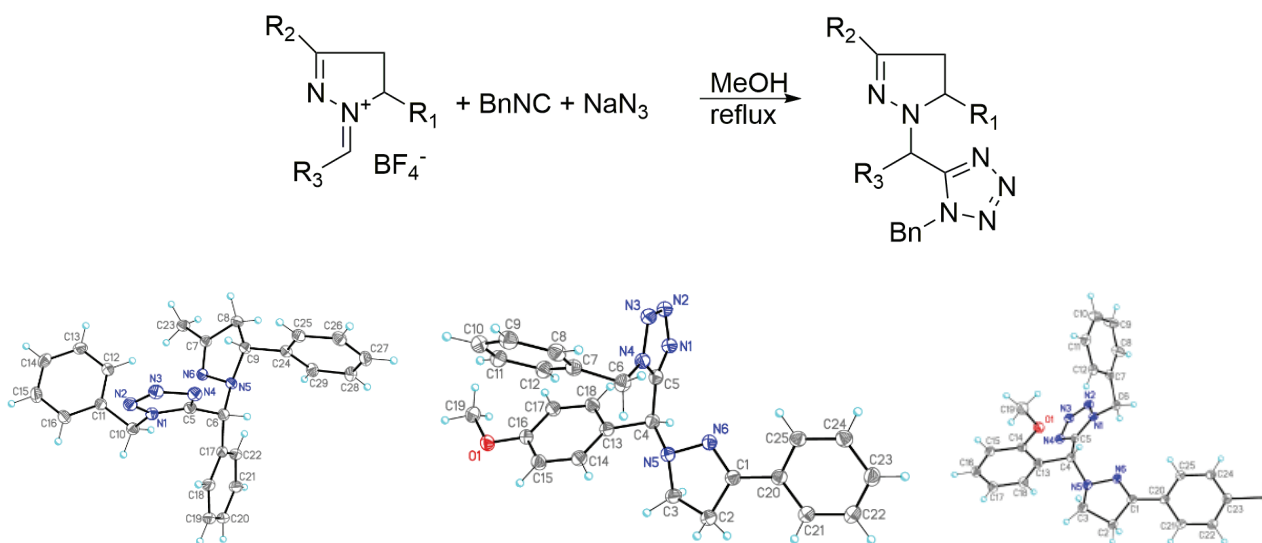


Рис. 4. Структуры новых тетразольных лигандов и их комплексы с некоторыми переходными металлами.



English

## Nature Gives Us Clues in Our Search for Cures

*Valentine G. Nenajdenko*Faculty of Chemistry,  
Lomonosov Moscow State University  
1–3 Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119992, Russia  
nenajdenko@gmail.com

---

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34002).

**Project leaders:***Daniel García Rivera*  
University of Havana, Cuba*Valentine G. Nenajdenko*  
Lomonosov Moscow State University, Russia**Abstract**

Peptides and proteins are the basis of all living organisms, but their pharmacological use is limited. Peptides usually do not comply with the rules used for the drug quality evaluation. Natural peptides show low oral bioavailability. The conformational lability of linear peptides negatively affects their biological activity as well.

The inclusion of heterocyclic fragments into the cyclic peptide structure often leads to the stabilization of its secondary structure. This improves metabolic stability, activity and selectivity of peptide drugs. About 70 macrocyclic drugs are currently in clinical use, among them about 40 are peptides. The interest of the pharmaceutical industry in the development of new therapeutic agents based on cyclic peptides is constantly growing.

Within the framework of this project, data on the chemical properties and biological activity of macrocyclic peptidomimetics containing a heterocyclic fragment were summarized. The effect of a proline or pipercolic acid fragment on copper-catalyzed macrocyclization was studied, and a new method for the synthesis of macrocyclic triazole-containing peptidomimetics was developed. Using an efficient one-step approach, the project participants also synthesized a new family of ligands containing tetrazole and pyrazoline fragments.

**Keywords:** cyclic peptide, macrocyclization, heterocyclic fragment, synthesis of triazole-containing peptidomimetics.

# Разработка нового поколения химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических и инфекционных заболеваний на основе хиноксалин-1,4-диоксидов и эфирных масел тропических растений

А.Е. Щекотихин, Г.И. Буравченко, А.М. Щербаков

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СИТМА (проект № 18-53-34005).



**ФИДАЛЬГО**  
**Лианет Монзоте**  
Институт тропической медицины  
им. Педро Коури, Куба



**ЩЕКОТИХИН**  
**Андрей Егорович**  
НИИ по изысканию  
новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе

## Цель и задачи проекта

Целью исследования является получение знаний о действии природных (эфирные масла растений Кубы) и синтетических (производные хиноксалин-1,4-диоксида) соединений на опухоли и клетки простейших для разработки нового поколения лекарственных препаратов.

Задачами проекта ставятся исследование новых классов противолейшманиозных и противоопухолевых соединений, а также изучение механизма химиотерапевтического действия производных хиноксалин-1,4-диоксида и вторичных растительных метаболитов.

## Этапы выполнения проекта

В первый год выполнения проекта работа российской группы была сфокусирована на синтезе новых производных хиноксалин-2-карбонитрил-1,4-диоксида.

Была произведена наработка ключевых полупродуктов, получена серия производных хиноксалин-2-карбонитрил-1,4-диоксида, исследована их цитотоксичность, а также определены индексы гипоксической селективности для различных линий клеток рака молочной железы.

Кубинскими коллегами проведено выделение эфирных масел эндемичных растений Кубы и исследование их фракционного состава, а также изучена противопаразитарная активность полученных образцов эфирных масел и синтезированных российской группой производных хиноксалин-1,4-диоксида в отношении *L. Amazonensis* на стадии промастигот. Российской стороной проведен скрининг антипролиферативных и антимикробных свойств эфирных масел и их индивидуальных компонентов.

## Результаты, полученные в ходе выполнения проекта

В ходе выполнения первого этапа совместного российско-кубинского проекта получены новые фундаментальные знания о химических и биологических свойствах производных хиноксалин-2-карбонитрил-1,4-диоксида и эфирных масел растений Кубы. Для синтеза целевых веществ российской группой разработаны новые, а также оптимизированы известные схемы получения и модификации хинокса-

**ЩЕКОТИХИН**  
**Андрей Егорович**  
Директор НИИ  
по изысканию  
новых антибиотиков  
имени Г.Ф. Гаузе



**БУРАВЧЕНКО**  
**Галина Игоревна**  
НИИ по изысканию  
новых антибиотиков  
имени Г.Ф. Гаузе



**ЩЕРБАКОВ**  
**Александр Михайлович**  
НИИ канцерогенеза  
им. Н.Н. Блохина

лин-2-карбонитрил-1,4-диоксидов. Скрининг антипролиферативных свойств синтезированных соединений на широкой панели опухолевых клеток, включающей резистентные сублинии, а также сравнительное исследование цитотоксичности в условиях нормоксии и гипоксии, позволили выявить важные закономерности связи структура-активность.

Гипоксия (снижение содержания кислорода) играет ключевую роль в регуляции многих физиологических процессов. Нарушение «ответа» ткани на гипоксию приводит к развитию различных патологий. В онкологии гипоксические процессы особенно важны. При быстром росте опухолевой массы сосуды не успевают снабжать опухоль питательными веществами и кислородом – в опухоли возникает состояние временного «голода». Внутриопухолевая гипоксия приводит к негативному эффекту – в гипоксических условиях клетки приобретают устойчивость к средствам стандартной химиотерапии, возникают устойчивые к терапевтическому действию агрессивные опухолевые клоны. В связи с этим для онкологов возникает весьма важная задача: разработка селективных цитотоксинов, проявляющие активность в условиях гипоксии.

В рамках выполнения проекта выявлены важные конкурентные преимущества хиноксалин-1,4-диоксидов, к которым можно отнести способность селективного ингибирования роста опухолевых клеток, находящихся в гипоксии, а также высокую активность в отношении резистентных опухолевых клеток с экспрессией АТФ-связывающего трансмембранного транспортера Р-gp. Найдено, что 6(7)-аминопроизводные хиноксалин-2-карбонитрил-1,4-диоксида являются наиболее активным и гипоксия-селективным хемотипом. Анализ результатов биологического скрининга позволил выявить важную роль остатка амина и его расположения в противоопухолевых свойствах производных хиноксалин-1,4-диоксидов (рис. 1).

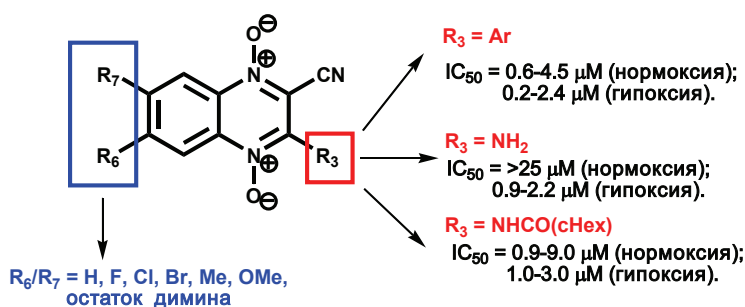


Рис. 1. Основные направления модификации хиноксалин-2-карбонитрил-1,4-диоксида и влияние заместителей на антипролиферативные свойства производных ( $IC_{50}$ ) для клеток рака молочной железы (MCF-7 и MDA-MB-231) в условиях нормоксии (21%  $O_2$ ) и гипоксии (1%  $O_2$ ).

Полученные данные о связи «структура–активность» будут использованы для дальнейшей оптимизации структуры хиноксалин-1,4-диоксидов и валидации роли отдельных фрагментов в биологических свойствах производных этого класса. Изучение механизма селективности хиноксалин-1,4-диоксидов показало, что их избирательное действие в гипоксических

условиях связано с ингибированием уровня гипоксия-индуцируемого фактора (HIF-1 $\alpha$ ), а также подавлением активности транскрипционного фактора AP-1. HIF-1 $\alpha$  является одной из наиболее перспективных мишеней для терапии солидных опухолей с высоким уровнем гипоксии, и, таким образом, идентификация высокой гипоксической селективности ряда хиноксалин-1,4-диоксида и их способности снижать экспрессию HIF-1 $\alpha$  в опухолевых клетках вносит важный вклад в разработку нового поколения химиотерапевтических средств для лечения резистентных опухолей.

Кубинской группой проведены выделение, очистка и наработка коллекции эфирных масел из эндемичных растений Кубы. Эфирные масла представляют собой сложную смесь соединений, среди которых обнаруживаются монотерпены, сесквитерпены и фенольные соединения. Кубинскими коллегами проведена оценка лейшманицидной активности эфирных масел растений, а российской стороной изучены их противоопухолевые и антимикробные свойства. Показано, что эфирные масла *Pluchea carolinensis*, *Eucalyptus pellita*, *Plectranthus amboinicus* в низких концентрациях ингибируют рост клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7 и рака предстательной железы человека 22Rv1. Кроме того, экстракты *Pluchea carolinensis* и *Plectranthus amboinicus* в низких концентрациях способны подавлять рост патогенных грибов. Кубинскими коллегами также проведено тестирование антипротоzoного действия в отношении простейших *L. Amazonensis* серии синтезированных российской группой хиноксалин-2-карбонитрил-1,4-диоксидов. Выявлен ряд производных, способных в субтоксических концентрациях подавлять рост простейших.

Результаты совместного российско-кубинского проекта позволили существенно расширить знания о химических свойствах и действии гипоксических цитотоксинов на опухолевые клетки, а также антипролифера-



тивном и антимикробном потенциале эфирных масел из растений Кубы.

### Перспективы развития исследований

Высокая противоопухолевая активность, в том числе в отношении опухолевых клеток, находящихся в условиях гипоксии, а также способность преодолевать механизмы множественной лекарственной устойчивости делает производные хиноксалин-1,4-диоксида перспективным классом для разработки новых противоопухолевых средств. Примечательно, что полученные производные в 2–10 раз превосходят по активности гипоксия-активируемый препарат сравнения тирапазамин. Таким образом, идентификация производных в ряду хиноксалин-1,4-диоксида, имеющих высокий индекс гипоксической селективности, является важным открытием, поскольку позволит бороться с химио- и радиорезистентными опухолями. Следует отметить, что важной особенностью эфирных масел тропических растений является отсутствие серьезных побочных эффектов, поэтому выявление эфирных масел, обладающих высоким противоопухолевым и антимикробным потенциалом, может стать ключевым фактором для разработки нового поколения лекарственных препаратов природного происхождения.

Следующим этапом проекта ставится оптимизация структуры и исследование антипротозойных и противоопухолевых свойств 2-хиноксалинкарбонитрил-1,4-диоксидов, а также изучение механизма химиотерапевтической активности отобранных соединений-лидеров. Планируется продолжить изучение антипролиферативных и антимикробных свойств эфирных масел из эндемичных растений Кубы и выделение активных компонентов из наиболее перспективных экстрактов. Участники проекта (рис. 2, 3) надеются на дальнейшее продуктивное сотрудничество.



Рис. 2. Визит участников проекта в Университет Гаваны.



Рис. 3. Встреча участников проекта с директором Института тропической медицины Педро Коури – профессором Марией Гухман.

## Литература

1. G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, A.A. Korlukov, P.V. Dorovatovskii, A.E. Shchekotikhin *Current Organic Synthesis*, 2020, 17(1), 29. DOI: 10.2174/1570179416666191210100754.
2. A.M. Scherbakov, G.I. Buravchenko, L.G. Dezhenkova, A.E. Shchekotikhin *Annals of Oncology*, 2019, 30, 15. DOI: 10.1093/annonc/mdz029.
3. G. Buravchenko, A. Scherbakov, A. Shchekotikhin *FEBS Open Bio*, 2019, 9(Suppl. S1), 323. DOI: 10.1002/2211-5463.12675.

## English

# Development of a New Generation of Chemotherapeutic Drugs for the Treatment of Cancer and Infectious Diseases Based on Quinoxaline-1,4-Dioxides and Essential Oils from Tropic Plants

Andrey E. Shchekotikhin

Director of Gause Institute of New Antibiotics  
11 B. Pirogovskaya Str., Moscow, 119021, Russia  
shchekotikhin@mail.ru

Galina I. Buravchenko

Gause Institute of New Antibiotics  
11 B. Pirogovskaya Str., Moscow, 119021, Russia  
buravchenkog@gmail.com

Alexander M. Scherbakov

Blokhin Russian Cancer Research Center  
24 Kashirskoye Hwy, Moscow, 115522, Russia  
alex.scherbakov@gmail.com

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-53-34005).

### Project leaders:

Lianet Monzote Fidalgo

Pedro Kourí Institute for Tropical Medicine, Cuba

Andrey E. Shchekotikhin

Gause Institute of New Antibiotics, Russia

## Abstract

New fundamental knowledge of the chemical and biological properties of quinoxaline-1,4-dioxide derivatives was obtained. Schemes of diversification of the quinoxaline-1,4-dioxides and the role of some structural fragments in antiproliferative properties were revealed. Previously undescribed 6-substituted derivatives of 3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxide were prepared and characterized. A series of new water-soluble derivatives was synthesized. The 3-amino group was functionalized by introducing a lipophilic fragment into the structure of quinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxide for studying of the effect of the substituents in the position 3 on the ability to inhibit the growth both of tumor cells and protozoan. The antiproliferative activity of the compounds of these chemotypes was evaluated and the results of this analysis revealed the key patterns of the structure-activity relationship. Screening of the antiprotozoal activity against promastigots of *Leishmania amazonensis* showed that a number of quinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxides effectively inhibit growth of parasitic protists at micromolar concentrations. The evaluation of the antiproliferative properties of essential oils of Cuban plants against breast cancer cell line MCF-7 and prostate cancer cells 22Rv1 revealed promising concentrates for further study of their antitumor activity and chemical composition. The antimicrobial activity of essential oils was also studied on a wide panel of microorganism strains including gram-positive, gram-negative and fungal cultures. Essential oil of the *Plectranthus amboinicus* has been shown to inhibit the growth of pathogenic fungus cultures. The leishmanicidal effect of essential oils against *Leishmania amazonensis* was also evaluated. Therefore, the project allowed to significantly expand the arsenal of knowledge about the chemical and biological properties of quinoxaline-1,4-dioxide derivatives and essential oils of Cuban plants demonstrating their potential for drug discovery.

**Keywords:** quinoxaline-1,4-dioxide derivatives, antiprotozoal and antimicrobial agents, breast cancer, prostate cancer, next-generation medicines.

## References

1. G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, A.A. Korlukov, P.V. Dorovatovskii, A.E. Shchekotikhin *Current Organic Synthesis*, 2020, 17(1), 29. DOI: 10.2174/1570179416666191210100754.
2. A.M. Scherbakov, G.I. Buravchenko, L.G. Dezhenkova, A.E. Shchekotikhin *Annals of Oncology*, 2019, 30, 15. DOI: 10.1093/annonc/mdz029.
3. G. Buravchenko, A. Scherbakov, A. Shchekotikhin *FEBS Open Bio*, 2019, 9(Suppl. S1), 323. DOI: 10.1002/2211-5463.12675.

# Создание информационно-технологической платформы для проведения исследований болезни Паркинсона

Ю.А. Шичкина, Ю.А. Иришина, Е.А. Зайцева, А.П. Салгеиро

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и СІТМА (проект № 18-57-34001).



**САЛГЕИРО**  
**Армандо Пласенсиа**  
Институт кибернетики,  
математики и физики, Куба



**ШИЧКИНА**  
**Юлия Александровна**  
Санкт-Петербургский  
государственный электротехнический  
университет «ЛЭТИ», Россия

## Введение

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание головного мозга, проявляющееся в первую очередь двигательными нарушениями (гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость), а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и других). Социальная значимость БП определяется широкой распространенностью заболевания, неуклонно прогрессирующего и ведущего к инвалидизации. С прогрессом заболевания схема терапии становится всё более сложной, течение заболевания осложняется лекарственными флук-

туациями как двигательной сферы, так и немоторных проявлений [1].

Мониторинг состояния пациента и его комплаентности является залогом успеха коррекции основных клинических проявлений БП, в том числе практически неизбежной модификации клинической картины заболевания на фоне длительной дофаминергической терапии.

При этом проведение мониторинга состояния пациента связано с рядом трудностей:

- невозможность ежедневного наблюдения врачом в амбулаторной практике;
- невозможность анализа дневников пациента врачом более чем за несколько дней, предшествующих дате визита пациента;
- невозможность комплексного анализа всех страниц дневников за весь период наблюдения пациента;
- неточность заполнения дневника пациентов по разным причинам, в числе которых: необъективное восприятие своего состояния; несвоевременное заполнение дневника; сложность заполнения дневников; утеря дневника и т. д.

**ШИЧКИНА**  
**Юлия Александровна**  
Санкт-Петербургский  
государственный  
электротехнический  
университет «ЛЭТИ»



**ИРИШИНА**  
**Юлия Анатольевна**  
Институт мозга человека  
им. Н.П. Бехтерева РАН



**ЗАЙЦЕВА**  
**Екатерина Андреевна**  
Санкт-Петербургский  
политехнический  
университет  
Петра Великого

**САЛГЕИРО**  
**Армандо Пласенсиа**  
Институт кибернетики,  
математики и физики, Куба



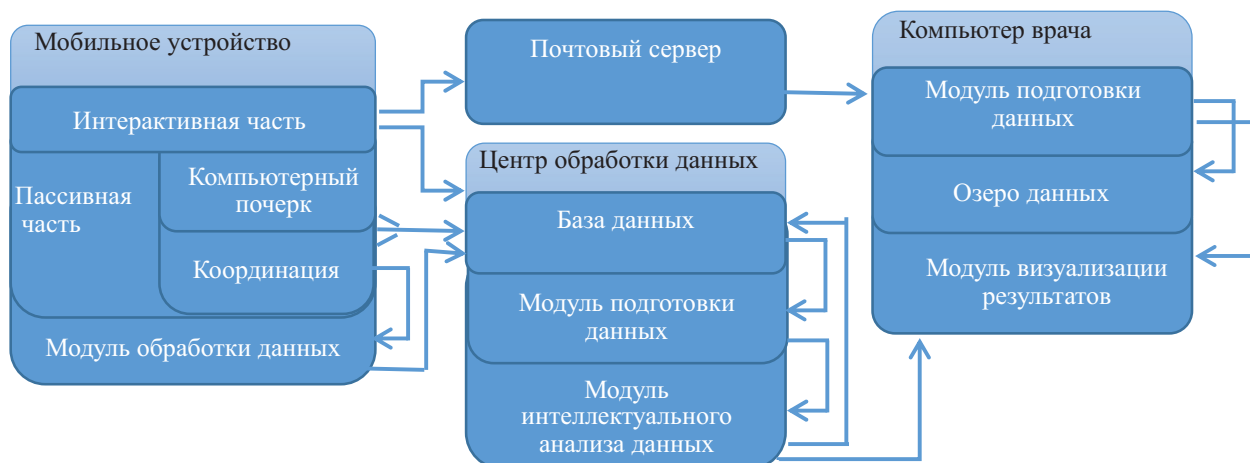


Рис. 1. Архитектура ИС мониторинга состояния пациентов.

Помочь снизить остроту этих проблем мониторинга может применение возможностей мобильных телефонов. Но, как и у любых носимых устройств, у них есть и свои недостатки. Один из них – это быстрый рост данных в локальной базе данных на устройстве и в центре обработки данных.

В данной статье приведены результаты исследований по двум направлениям: разработке архитектуры системы для мониторинга пациентов с БП с помощью мобильных устройств и разработке методов и подходов к оптимизации процесса обработки данных, которые в процессе мониторинга будут накапливаться с большой скоростью.

### Архитектура информационной системы мониторинга состояния пациента с болезнью Паркинсона

Модули, составляющие информационную систему (ИС) мониторинга состояния пациента с болезнью Паркинсона на текущий момент, и взаимосвязи между этими модулями приведены на рис. 1.

В интерактивной части данные о своем состоянии пользователь вводит самостоятельно. Часть этих данных отправляется через почтовые службы непосредственно на компьютер врача, и все данные собираются в центре обработки данных (ЦОД) для создания интеллектуальной составляющей системы мониторинга.

Пассивная часть – это сбор данных с мобильного устройства в фоновом режиме (без какого-либо участия пациента). К ним относятся, в частности:

1) данные с сенсорных устройств, которые отвечают за движение телефона (координаты по трем осям, угол наклона, активность); эти данные позволяют отследить активность пациента, тремор, дискинезию;

2) данные, которые собираются с сенсоров, отвечающих за управление телефоном (нажатие кнопок, клавиш, движения пальцами по экрану и т. д.); эти данные позво-

ляют оценить общее состояние пациентов.

В ЦОД основными составляющими являются:

- 1) модуль предобработки данных;
- 2) модуль применения алгоритмов интеллектуального анализа данных для получения знаний о пациенте: симптомах болезни и индивидуальном почерке пациента, то есть специфика управления телефоном, присущая только одному конкретному человеку. Последнее необходимо для понимания:

– есть ли характерные признаки пользования телефоном у пациентов с болезнью Паркинсона;

– сам ли пациент держит в руках телефон или это делает другой человек.

Помимо мобильных устройств и ЦОД данные проходят интеллектуальную обработку на компьютере врача, где они сначала преобразуются в специальный формат, а далее разносятся по различным папкам, подвергаются анализу, к ним применяются средства визуализации и другие вспомогательные средства.

Примеры окон, с которыми приходится работать пациенту, приведены на рис. 2.

Весь интерфейс построен таким образом, чтобы пациенту требовалось как можно меньше усилий для его освоения и использования приложения.



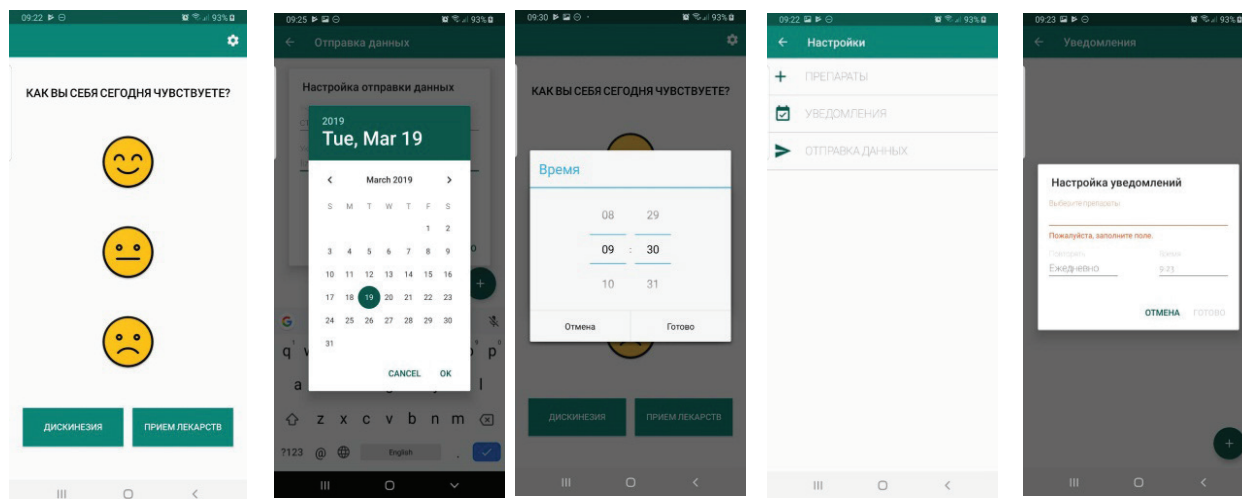


Рис. 2. Примеры некоторых окон приложения для пациента.

### Применение теории графов для оптимизации запросов к базам данных

Поскольку данные непрерывно собираются с различных устройств (телефонов, медицинских браслетов и информационных систем медицинских учреждений), это приводит, во-первых, к большому объему данных, а во-вторых, к разнородности данных. Большая часть исследования по созданию системы мониторинга состояния пациентов болезнью Паркинсона направлена на решение проблем по оперативному приведению данных к единому формату, очистке данных, ускорению процессов обработки данных.

В нашем исследовании мы получили хорошие результаты по разработке методики подготовки запросов для их эффективного выполнения на вычислительных системах, допускающих параллельное выполнение задач.

Мы показали, что для построения параллельного плана запросов в первом приближении можно использовать метод распараллеливания классических алгоритмов, основанный на списках смежности информационного графа алгоритма [2].

Мы разработали методы и программное обеспечение которые позволяют:

- 1) строить информационный граф запроса;
- 2) строить списки смежности для применения информационного графа в дальнейших модулях оптимизации и распараллеливания запросов;
- 3) строить расписание выполнения запроса, например, на вычислительном кластере. После получения расписания выполнения запроса на место номера каждой вершины будет поставлен соответствующий ей подзапрос. Таким образом будет получен новый код запроса, который является эквивалентным исходному коду.

Исследования показали, что при всех качествах и возможностях методов, основанных на информационных графах, запросы к реляционным базам данных имеют свою специфику и поэтому непосредственное применение этих методов дает не большое ускорение. В первую очередь это происходит из-за того, что входными данными для запросов являются целые таблицы, и они содержат очень большой объем данных. Во-вторых, информационный граф дает информацию только о параллелизме по задачам, а запросы, которые содержали бы очень много независимых подзапросов, на практике встречаются редко. Поэтому часто по информационному графу в первом приближении запас внутреннего параллелизма равен нулю.

В наших исследованиях мы нашли несколько подходов к модернизации информационного графа запроса с целью увеличения в нем запаса внутреннего параллелизма.

На рис. 3 представлены графики роста общего числа вершин в зависимости от сложности начального графа и начального числа вершин в графе при делении каждой таблицы всего лишь на две части.

По рис. 3 видно, что с ростом сложности начального графа число вершин в модифицированном графе с учетом разделенных на части таблиц очень сильно возрастает.

Зависимость ускорения выполнения запросов различного типа от объема данных приведена на рис. 4.

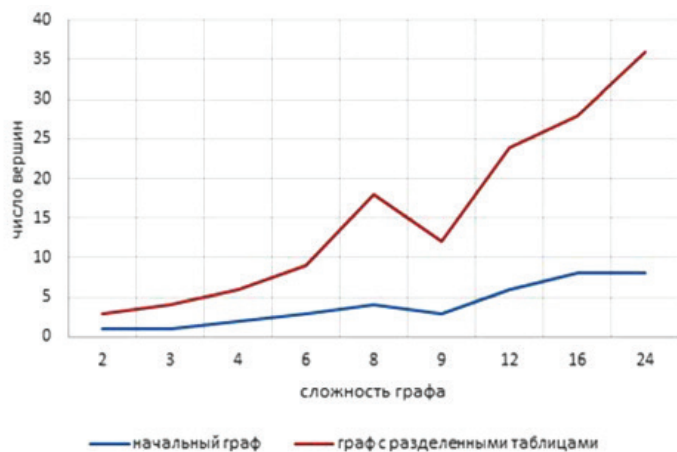


Рис. 3. График роста сложности графа запроса.

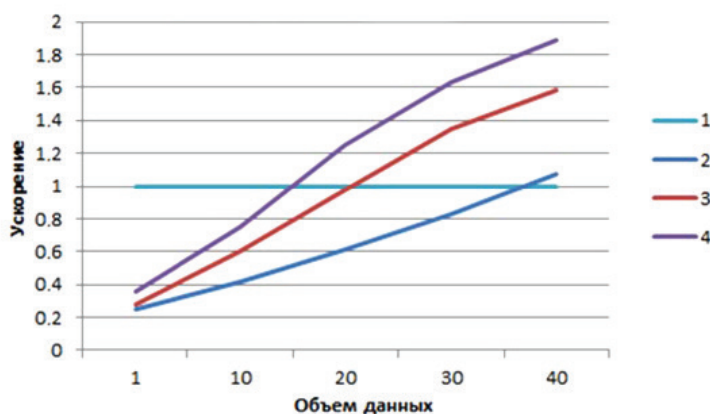


Рис. 4. Диаграмма времени выполнения запроса в различных условиях.

Проведенное тестирование запросов показало, что при применении горизонтального параллелизма необходимо учитывать: свойства вычислительной системы; объем данных; тип запроса; наличие индексов.

## Заключение

В ходе проведенного исследования получены результаты по двум направлениям:

1. Информационно-технологическая составляющая проекта в области ускоренной обработки данных.

2. Среди полученных результатов: ряд способов, которые позволяют ускорить обработку данных в реляционных базах данных; метод построения информационного графа запроса по коду SQL-запроса; два программных модуля: для создания информационного графа и построения оптимального расписания выполнения запроса; подход к совмещению параллелизма по задачам с параллелизмом по данным применительно к запросам к базам данных. Эта часть работы выполнена российскими участниками научного коллектива.

3. Информационно-технологическая составляющая проекта в области сбора данных о состоянии пациентов с болезнью Паркинсона.

Среди полученных результатов: российская сторона – архитектура системы мониторинга состояния пациентов с болезнью Паркинсона с помощью мобильных технологий; система очистки данных; приложение по автоматическому составлению дневника пациента; кубинская сторона – приложения по сбору данных о состоянии пациентов (приложение по отрисовке геометрических фигур на телефоне, оценке памяти и внимания и др.); подбор типа и архитектуры нейронных сетей, которые в дальнейшем планируется применять для исследования.

Апробация результатов исследований проведена на четырех международных конференциях; опубликованы: одна статья в журнале РИНЦ, три – в изданиях, индексируемых в базах Scopus, Web of Science; подготовлены к публикации шесть научных работ; получено свидетельство о регистрации программы для врачей по извлечению нужной информации из коллективной почты и автоматическому созданию дневника.

Дальнейшие исследования планируется проводить также по двум направлениям:

1) создание методов на основе нейронных сетей для идентификации состояния пациентов с болезнью Паркинсона на базе собираемых с помощью созданной системы мониторинга данных; создание математических методов для аутентификации пациентов; создание системы визуализации результатов анализа данных для пациентов и врачей;

2) совершенствование платформы по обработке данных: создание методов по консолидации данных, разработка методов порционной обработки данных в режиме реального времени; методов дополнения информационного графа запроса дополнительной информацией о системах шардинга и репликации; разработка методов по формализованному определению моментов отправки данных с мобильных устройств на сервер с применением теории нечеткой логики.

## Литература

### 1. О.С. Левин, Н.В. Федорова

Болезнь Паркинсона, РФ, Москва, ОАО ИПО «Лев Толстой»,  
2006, 352 с.

### 2. Y.A. Shichkina, M.S. Kupriyanov

In Proc. 2016 XIX IEEE International Conference on Soft Computing  
and Measurements (SCM) (RF, Saint Petersburg, 25–27 May 2016),  
7519759, pp. 292–295. DOI: 10.1109/SCM.2016.7519759.

## English

# Development of the Information Technology Platform for Research on Parkinson's Disease

**Yulia A. Shichkina**

Saint Petersburg State Electrotechnical University «LETI»  
5 Professor Popov Str., Saint Petersburg, 197376, Russia  
Strange.y@mail.ru

**Yulia A. Irishina**

N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, RAS  
9 Academician Pavlov Str., Saint Petersburg, 197376, Russia  
Irishina@mail.ru

**Ekaterina A. Zaitseva**

Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University  
29 Polytechnicheskaya Str., Saint Petersburg, 195251, Russia  
zaitceva\_ek@mail.ru

**Armando de Jesus Plasencia Salgueiro**

Institute of Cybernetics, Mathematics and Physics  
Calle 15 #551 entre C y D, Vedado, Plaza de la Revolución, CP  
10400, La Habana, Cuba  
aplasencia278@gmail.com

\* The work was financially supported by RFBR–CITMA (project 18-57-34001).

### Project leaders:

**Armando de Jesus Plasencia Salgueiro**

Institute of Cybernetics, Mathematics and Physics, Cuba

**Yulia A. Shichkina**

Saint Petersburg State Electrotechnical University «LETI», Russia

## Abstract

In this paper the objects of research and development are the algorithms for accelerated access to data as applied to the task of collecting and data mining while monitoring the status of patients with Parkinson's disease. The present work was done using: graph theory methods, parallel computing, set theory, databases, methods for algorithms and programs analysis, fuzzy logic methods, design methods for mobile applications. The most important results of the work are the methods developed for speed up the processing of data in relational and NoSQL databases, the architecture of a monitoring system for the status of patients with Parkinson's disease using mobile technologies, and modules for a mobile device for collecting data on the patient's condition, time of drug administration, and dyskinesia. Based on these data, the patient's diary is automatically generated on the doctor's computer, and all the data is used in the neural network to classify the patient's condition.

**Keywords:** mobile medicine, databases, parallel computing, query execution time, patient condition monitoring.

## References

### 1. O.S. Levin, N.V. Fedorova

Parkinson's Disease [Bolezn Parkinsona], RF, Moscow, Publ. House  
«Lev Tolstoy», 2006, 352 pp. (in Russian).

### 2. Y.A. Shichkina, M.S. Kupriyanov

In Proc. 2016 XIX IEEE International Conference on Soft Computing  
and Measurements (SCM) (RF, Saint Petersburg, 25–27 May 2016),  
7519759, pp. 292–295. DOI: 10.1109/SCM.2016.7519759.

## КРАТКИЙ ФОТООТЧЕТ О ВСТРЕЧАХ РФФИ – СИТМА BRIEF PHOTO REPORT ON THE RFBR – CITMA MEETINGS



*Открытие встречи РФФИ – СИТМА 5 февраля 2020 г.  
в Университете Гаваны (Куба)  
Opening of the RFBR – CITMA meeting at the University  
of Havana (Cuba) on February 5, 2020*



*Приветствие участникам встречи первого проректора Университета  
Гаваны Дионисио Салдивара Сильвы  
The First Vice-Rector of the University of Havana Dionisio Zaldivar Silva welcomes  
the participants of the meeting*





*Вступительное слово председателя Совета РФФИ академика В.Я. Панченко  
Opening remarks by the Chairman of the RFBR Council Academician  
V.Ya. Panchenko*



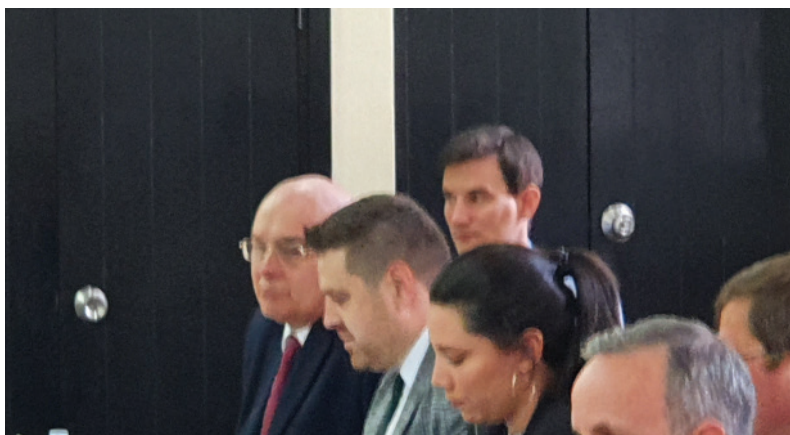
*В рамках круглого стола по вопросам развития российско-кубинского научного  
сотрудничества (слева направо: Министр науки, технологии и окружающей среды  
Республики Куба Э.Р.П. Монтойя, председатель Совета РФФИ академик В.Я. Панченко,  
ректор Университета Гаваны, член государственного совета М.Н. Гарсия)  
On the sidelines of the Round Table on the Development of Russian-Cuban Scientific Cooperation  
(from left to right: Minister of Science, Technology and Environment of the Republic of Cuba  
E.R.P. Montoya; Chairman of the RFBR Council Academician V.Ya. Panchenko; Rector of the  
University of Havana, Member of the State Council M.N. Garcia)*



*Круглый стол по вопросам развития российско-кубинского  
сотрудничества РФФИ и СИТМА  
The RFBR – CITMA Round Table on the Development of Russian-Cuban  
Scientific Cooperation*



*Атташе по науке Посольства Республики Куба в Российской Федерации  
Густаво Кобрейро Суарес (в центре)  
Science Attaché of the Embassy of the Republic of Cuba in the Russian Federation  
Gustavo Cobreiro Suarez (center)*



*Слева направо: участники российской делегации начальник международного  
управления РФФИ А.В. Усольцев, главный специалист отдела внешних  
связей и популяризации деятельности фонда А.М. Макуренков и специалист  
дирекции международных отношений СИТМА Бьянка Гартес Фернандес  
From left to right: members of the Russian delegation, Head of the International  
Department of the RFBR A.V. Usoltsev, chief specialist of the Department of External  
Relations and Popularization of the RFBR Activities A.M. Makurenkov and specialist  
of the Directorate of International Relations SITMA B.G. Fernandez*



*Доклад по результатам проекта «Позднечетвертичные позвоночные Кубы:  
реликтовые фауны на пороге голоценового вымирания» (руководители  
Н.В. Зеленков, Х.М. Пахон Морехон)  
Report on the results of the project «Late Quaternary Vertebrates in Cuba: Relict  
Faunas on the Threshold of Holocene Extinction» (chief project coordinators are  
N.V. Zelenkov, J.M. Pajón Morejón)*





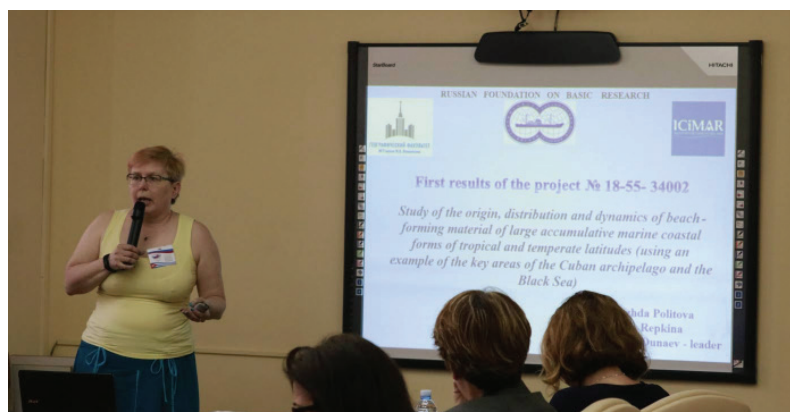
*Доклад по результатам проекта «Создание информационно-технологической поддержки исследований болезни Паркинсона с учетом сбора и обработки данных большого объема в режиме реального времени»  
(руководители Ю.А. Шичкина, А.П. Салгейро)*

*Report on the results of the project «Creation of Information and Technological Support for the Study of Parkinsons Disease, Taking into Account the Collection and Processing of Large Data Sets in Real-Time Mode» (chief project coordinators are Yu.A. Shichkina, A.J.P. Salgueiro)*



*Доклад по проекту «Разработка проекта реконструкции Гаванской Радиоастрономической Станции для мониторинга солнечной активности и фундаментальных исследований Солнца» (руководители В.М. Богод, А.Г. Тлатов, М.Р. Урацукка, О.П. Родригес)*

*Report on the project «Development of the Reconstruction Pproject of Havana Radio Astronomy Station for Solar Activity Monitoring and Fundamental Research of the Sun» (chief project coordinators are V.M. Bogod, A.G. Tlatov, M.R. Uratsuka, O.P. Rodriguez)*



*Доклад по результатам проекта «Изучение происхождения, распределения и динамики пляжеобразующего материала крупных аккумулятивных морских береговых форм тропических и умеренных широт (на примере ключевых районов Кубинского архипелага и Черного моря)» (руководители Н.Н. Дунаев, Х.Л.Х. Марти)*  
*Report on the results of the project «Study of the Origin, Distribution and Dynamics of Beach-Forming Material of Large Accumulative Marine Coastal Forms of Tropical and Temperate Latitudes (through the Key Regions of the Cuban Archipelago and the Black Sea Case Study)»  
(chief project coordinators are N.N. Dunaev, J.L.J. Marti)*



*М.И. Дасковский (справа) и С.Ю. Скрипачев (в центре) – участники российско-кубинского проекта «Реакции автотрофных и гетеротрофных биологических систем на деградацию материалов в естественных условиях с последующим изучением сукцессионных изменений экосистемы в тропическом климате» (руководители проекта академик Е.Н. Каблов, К. Алонсо-Эрнандес)*

*M.I. Daskovsky (right) and S.Yu. Skripachev (center) – participants of the Russian-Cuban project «Autotrophic and Heterotrophic Biological Systems Reactions to Artificial Materials Degradation in Natural Conditions and Subsequent Study of Successive Changes in the Ecosystem in a Tropical Climate» (chief project coordinators are Academician E.N. Kablov, C. Alonso-Hernandez)*



*Интервью кубинским журналистам  
Interview to Cuban journalists*





*Свободная дискуссия участников встречи  
Free discussion of the meeting participants*



*Российско-кубинский диалог. Слева направо директор центра передовых исследований Кубы Ангелина Диаз Гарсия и российские участники встречи – В.П. Петрановский, М.Г. Шеляпина, А.А. Цыганенко  
Russian-Cuban dialogue. From left to right: Director of the Center for Advanced Studies of Cuba Angelina Diaz Garcia and Russian participants of the meeting – V.P. Petranovsky, M.G. Shelyapina, A.A. Tsyganenko*



*А.В. Усольцев, С.Ю. Скрипачев, М.И. Дасковский и В.Я. Панченко у ступеней математического факультета в ходе знакомства с подразделениями Университета Гаваны  
A.V. Usoltsev, S.Yu. Skripachev, M.I. Daskovsky and V.Ya. Panchenko at the steps of the Faculty of Mathematics during the acquaintance with the departments of the University of Havana*



*Доклад Т.Ю. Репкиной о научных результатах на месте проведения полевых исследований по проекту «Изучение происхождения, распределения и динамики пляжеобразующего материала крупных аккумулятивных морских береговых форм тропических и умеренных широт (на примере ключевых районов Кубинского архипелага и Черного моря)» (руководители Н.Н. Дунаев, Х.Л.Х. Марти)*

*T.Yu. Repkina reports on the scientific results at the site of field research under the project «Study of the Origin, Distribution and Dynamics of Beach-Forming Material of Large Accumulative Marine Coastal Forms of Tropical and Temperate Latitudes (through the Key Regions of the Cuban Archipelago and the Black Sea Case Study)» (chief project coordinators are N.N. Dunaev, J.L.J. Marti)*



*Участники встречи РФФИ – СИТМА у скульптуры Alma Mater перед Университетом Гаваны  
Participants of the RFBR – CITMA meeting at the Alma Mater sculpture in front of the University of Havana*



Для заметок



**«ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ФОНДА  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ»  
№ 3 (111) июль–сентябрь 2021 года**

Подписано в печать 27. 10. 2021.  
Формат 60x90/8. Гарнитура Minion Pro.  
Заказ № 2792.3. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».  
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.