

2

февраль
1999

Бюллетень Российского химического общества им. Д.И. Менделеева

ХИМИЯ В РОССИИ

В номере:

Компьютерное предсказание биологической активности веществ - реальность

Результаты фундаментальных исследований могут найти практическое применение

Реализация технологии ликвидации зарядов твердотопливных ракетных двигателей, предложенной американской фирмой «Локхид-Мартин», может привести к загрязнению окружающей среды

ХИМИЧЕСКОЕ РАЗОРУЖЕНИЕ: ГОДОВЩИНА РАТИФИКАЦИИ ДОГОВОРА

4 ноября состоялся форум, посвященный первой годовщине ратификации конвенции по уничтожению химического оружия. Организатором форума был Российский Зеленый Крест.

Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия (КХО) была заключена в 1993 году и вступила в силу 29 апреля 1997 года. Ратифицировав осенью 1997 года КХО, Россия обязалась полностью уничтожить свои запасы химического оружия в течение 10 лет с возможным 5-летним продлением сроков уничтожения. По оценкам специалистов, стоимость ликвидации российских запасов химического оружия составляет около 5,7 млрд. долларов США. В 1995-1997 годах правительство выделило лишь 14 процентов необходимой суммы. Неудивительно, что основной темой форума был поиск внебюджетных средств финансирования программы уничтожения химического оружия.

В работе форума приняли участие губернаторы и главы администраций районов хранения химического оружия, представители правительства, конвенционного комитета при Президенте РФ, министерств здравоохранения, экологии, иностранных дел, общественных организаций, представители зарубежных стран.

Участники Форума в своей резолюции отметили, что, унаследовав огромные запасы химического оружия, Россия стала крупнейшим в мире обладателем целого класса оружия массового поражения. Испытывая серьезные эко-

номические трудности и имея многие нерешенные социально-экономические проблемы, Россия перед всем мировым сообществом не только признала наличие химического оружия и заявила об отказе использовать его в качестве средства ведения войны, но и проявила готовность избавиться от этого оружия и ратифицировала Конвенцию о его запрещении. Проблема безопасного уничтожения химического оружия продолжает привлекать внимание общественных движений, политиков, военных, ученых и специалистов, населения всех социальных и возрастных групп регионов хранения российского химического оружия. Проведение подготовительных работ по созданию объектов по его уничтожению в ряде регионов страны, показало, что в подавляющем большинстве общественность понимает, что альтернативы уничтожению химического оружия нет.

Наряду с этим, участники Форума отметили, что проблема уничтожения запасов российского химического оружия еще не стала предметом постоянного забот Правительства РФ, федеральных органов власти: нынешнее состояние финансирования работ и выполнения мероприятий, связанных с созданием объектов по уничтожению химического оружия, не удовлетворительны. Сроки реализации Федеральной целевой программы не выдерживаются уже на начальном ее этапе. Крайне слабо создается социальная инфраструктура. До настоящего времени не создана вся необходимая правовая база процесса уничтожения химического оружия и обеспечения безопасности населения, что

сдерживает выполнение целого ряда практических работ.

Форум выдвинул ряд требований к Государственной Думе и к Правительству РФ. Одно из главных требований: отработать механизмы привлечения внебюджетных источников финансирования, в том числе безвозмездной финансовой и технической помощи зарубежных государств, коммерческих банков, общественных организаций. Участники Форума подчеркнули, что при решении чрезвычайно сложной научно-технической и социально-экономической задачи уничтожения химического оружия, приоритеты должны быть отданы обеспечению безопасности населения и сохранению окружающей природной среды. Участники Форума единодушно сошлись во мнении о необходимости открытого и тесного сотрудничества ученых и специалистов, военных, политиков и общественных движений, для достижения оптимальных решений по проблеме уничтожения химического оружия.

Вслед за Форумом 5 ноября прошло 2-е общее собрание Российского Экологического Конгресса (РЭК), основной темой которого также было объединение усилий общественности государственных структур для поиска возможных путей решения экологических проблем химического разоружения. Участники Конгресса присоединились к Обращению в поддержку реализации Конвенции «О запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и его уничтожения».

Российский Зеленый Крест

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРЕДСКАЗАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ: ПРЕДЕЛЫ ВОЗМОЖНОГО

С давних лет человечество мечтает о лекарстве, которое при действии на организм обладало бы максимальной избирательностью, благодаря чему эффективно устраняется причина болезни, но не возникают нежелательные побочные эффекты. Наиболее ярко эта идея выражена в концепции «магической пули», выдвинутой основателем химиотерапии П.Эрлихом (1854-1915).

В то же время, весь накопленный к настоящему моменту опыт медицин-

ской химии и фармакологии свидетельствует об отсутствии абсолютной специфичности действия известных лекарственных веществ: все они способны вызывать многообразные фармакологические эффекты, часть которых используется для терапии определенной патологии, а другие – являются причиной побочного действия и токсичности. Полный набор фармакологических эффектов, которые может проявить некое вещество в различных условиях эк-

сперимента, называется *спектром биологической активности* данного вещества.

В процессе исследования нового фармакологического вещества характеристики спектра его биологической активности выявляются не сразу: некоторые эффекты обнаруживаются уже при первом тестировании «в пробирке», другие – при изучении его действия на экспериментальных животных, третьи – при проведении клинических испытаний и последующем использовании препарата в медицинской практике. Нередко новое действие выявляется у вещества, применяемого в медицине

в течение многих лет. Такое открытие может стать основой для использования препарата по новому назначению. Например, **вальпроат** был первоначально предложен в качестве анксиолитика в 1961 г. и как противозепилептическое средство – в 1989 г.; **левамизол** – как антигельминтное средство в 1968 г. и как иммуностимулятор – в 1980 г.; **альпростадил** – как антиагрегантное средство в 1988 г. и как препарат, стимулирующий эрекцию – в 1994 г.; **аспирин** был предложен в качестве анальгетика в 1899 г., а его антиагрегантное действие было открыто лишь в 1971 г.; и т.д. (см.: *Prous J. Drugs Years News* 1995).

Препарат **талидомид**, обладающий анксиолитическим и снотворным эффектами, был введен в медицинскую практику в 50-х годах (*Brit. J. Pharmacol.*, 1960, 15, p.111–116). В начале 60-х годов из-за наличия тератогенности он стал причиной врожденных дефектов у более чем 8000 новорожденных в Европе (*Am. J. Public Health*, 1965, 55, p.703–707), что привело к запрету на его применение и ужесточению требований к исследованию безопасности лекарственных препаратов вообще. Теперь, сорок лет спустя, **талидомид** переживает «второе рождение». Он активно испытывается в клинике как потенциальное противоопухолевое и антиметастатическое средство, как препарат для симптоматической терапии СПИДа. Это обусловлено его недавно открытыми антиангиогенным эффектом (*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1994, Apr 26; 91 (9):4082–5) и антагонистическим действием по отношению к фактору некроза опухоли (*Clin. Immunol. Immunopathol.* 1996, 81, p.219–223). В сентябре 1997 года Администрация по лекарствам и пищевым продуктам США (ФДА) даже устроила специальное открытое совещание, посвященное современным оценкам соотношения «польза-риск» при использовании **талидомида** в медицинской практике (<http://www.fda.gov>).

Если бы можно было предсказать вероятность проявления веществом конкретных видов биологической активности заранее, то его дорогостоящее исследование в эксперименте и клинике проводилось бы более прицельно, и позволило бы выявить многие полезные и побочные эффекты на ранних стадиях изучения препарата.

Основа для такого предсказания известна достаточно давно, и она связана с утверждением: «Биологическая активность вещества является функцией его химической структуры». Надо «всего лишь» выявить вид этой функции и в дальнейшем «подставить в уравнение» структурную формулу исследуемого вещества, получив в результате прогнозическую оценку его биологической активности. В сущности, именно так и поступают в медицинской химии: анализируя химическое строение соединений с известной биологической активностью, выделяют элементы, «ответственные» за проявление/отсутствие того или иного эффектов, и далее «конструируют» молекулы более активных и менее токсичных аналогов.

Однако, знание известных биологически активных соединений и аналитические возможности даже самого лучшего из медицинских химиков – ограничены, и поэтому помощь специальной компьютерной системы в получении такого рода оценок была бы полезной. Идея создания компьютерной системы прогноза биологической активности, на первый взгляд, выглядит достаточно просто: нужно собрать всю известную информацию о биологически активных соединениях, создать на этой основе обучающую выборку, провести анализ связей «структура-активность» для веществ из обучающей выборки и построить соответствующие зависимости. «Подставив» в эти зависимости данные о структуре нового вещества, можно получить в результате оценку его биологической активности.

Правда, традиционные подходы к анализу количественных соотношений «структура-активность» (КССА) применимы к соединениям одного и того же химического класса и, как правило, оперируют с одним единственным видом биологической активности. Можно ли разработать подобные методы для веществ, гетерогенных как по химической структуре, так и по проявляемому ими биологическому действию?

Предложение предсказывать подобным образом спектр биологической активности вещества было впервые высказано в начале 70-х годов к.х.н. В.В.Авидоном с сотрудниками, работавшими тогда в НИИ по биологическим испытаниям химических соединений (*Хим.-фарм.журн.*, 1974, №8, с.22–25). В.В.Авидоном совместно с к.х.н.

В.Г.Блиновой, к.м.н. Е.М.Михайловским, Р.К.Казарян, к.ф.-м.н. В.С.Ароловичем и др., были разработаны оригинальные языки описания химической структуры, тезаурус (структурированный словарь) по биологической активности химических соединений, математические методы установления зависимости «структура-активность» и прогноза свойств новых веществ; создан банк данных по биологически активным соединениям (обучающая выборка). На этой основе были осуществлены первые эксперименты по прогнозированию спектра биологической активности по структурной формуле вещества (*Хим.-фарм.журн.*, 1983, №1, с.59–62; №3, с.321–324).

Эта задача была реализована в рамках Государственной системы регистрации новых химических соединений, организованной членом-корреспондентом АН СССР Л.А.Пирузяном (*Вестн. АН СССР*, 1977, № 2, с.50–60), целью которой стал отбор наиболее перспективных фармакологических веществ среди всех химических соединений, получаемых в СССР. Такой подход изначально предопределил широту охвата видов биологической активности, по которым должен был осуществляться компьютерный прогноз.

Крупнейшие химико-фармацевтические фирмы обычно специализируются на 3–5 основных фармакотерапевтических направлениях, что в принципе не позволяет им решать подобную глобальную задачу. Именно поэтому всеобъемлющая компьютерная система прогноза биологической активности до настоящего времени не имеет зарубежных аналогов.

За истекшее двадцатилетие методы, первоначально предложенные для прогноза спектра биологической активности, претерпели существенные изменения (*Хим.-фарм.журн.*, 1974, №8, с.22–25; *Бюлл. ВНИЦ БАВ*, 1990, (1): 4–25; *Эксп. клинич. фармакол.*, 1996, 58 (2): 56–62; *Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use*, *BIOS Sci. Publ., Oxford*, 1996, p.47–56; <http://www.ibmh.msk.su/PASS/default.htm>). Эти изменения базируются как на теоретическом анализе методики прогнозирования, так и на имеющемся опыте ее применения для поиска веществ с требуемыми свойствами.

Современная версия компьютерной системы предсказания спектра биологической активности **PASS C&T** (Predic-

tion of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) реализована в 1998 году (<http://www.ibmh.msk.su/PASS/default.htm>). Она включает в себя обучающую выборку, содержащую более 30000 биологически активных веществ с известной биологической активностью, и охватывает более 400 фармакологических эффектов, механизмов действия, а также мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность.

Ныне химическая структура описывается в виде предложенных сотрудником Лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств НИИ Биомедицины РАМН к.ф.-м.н. Д.А. Филимоновым многоуровневых атомных окрестностей (MNA), которые генерируются автоматически на основе MOL или SDF файлов (MDL Information Systems, Inc.), являющихся в настоящее время *de facto* стандартом для компьютерного представления структурных формул химических веществ. MOL и SDF файлы экспортируются программами *ISIS/Draw* и *ISIS/Base* (MDL Information Systems, Inc.), которые представляют собой химический редактор и систему управления химическими базами данных, широко используемые в настоящее время академическими учреждениями и химико-фармацевтическими фирмами (<http://www.mdli.com>). Пример представления структурной информации в виде кодов MNA для молекулы никотиновой кислоты – водорастворимого компонента комплекса витамина В – приведен на рис.1.

Математический подход, используемый в *PASS C&T*, выбран Д.А. Филимоновым в результате сравнительного анализа 300 различных методов (Тез. докл. II Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство», М., 1995, с.62–63). Показано, что средняя точность прогноза с помощью *PASS C&T* при скользящем контроле с поочередным исключением по одному соединению из обучающей выборки составляет около 84%. Путем случайного разбиения обучающей выборки на две примерно равные подвыборки и перекрестного прогноза спектра активности для веществ одной из них (тестовой) с использованием другой в качестве обучающей продемонстрирована высокая статистическая устойчивость используемого алгоритма (Abstr. 11th Eur. Symp. Quant. Str.-Act. Relation.: Computer-Assisted Lead Finding

and Optimisation, Lausanne, Switzerland, P-59A).

PASS C&T является открытой системой. Пользователь может добавлять дополнительные вещества в имеющуюся обучающую выборку или создавать ее заново и проводить процедуру переобучения системы.

Результаты прогноза выдаются либо в виде текстового файла, который может в дальнейшем обрабатываться с помощью различных текстовых процессоров (например, MS Word), либо в виде SDF файла, который может импортироваться в *ISIS/Base* и добавляться к имеющейся в базе данных информации о веществах. Далее обработка результатов прогноза осуществляется стандартными программными средствами, имеющимися в *ISIS/Base*.

Биологическая активность описывается в *PASS C&T* качественным образом («да»/«нет»). Выдаваемые результаты прогноза помимо названий активности включают в себя оценки вероятностей наличия (P_i) и отсутствия каждой активности (P_j), имеющие значения от 0 до 1. Поскольку эти вероятности рассчитываются независимо, их сумма не равна единице.

Пример предсказания спектра биологической активности для препарата *талидомид* приведен на рис.2. Как видно из рисунка, известные для данного вещества виды активности (анксиолитическая, седативная, снотворная, тератогенная, модулятор цитокинов, ингибитор ангиогенеза, антагонист фактора некроза опухоли) содержатся в прогнозируемом спектре активности. Помимо этого, прогнозируется также ряд дополнительных видов активности – сердечно-сосудистый аналептик, антагонист нейрокинина, ингибитор кальпаина, и др. – которые указывают перс-

пективные направления дальнейшего тестирования данного препарата.

Необходимо подчеркнуть, что для эффективного использования данные компьютерного прогноза должны рассматриваться специалистами с учетом имеющейся дополнительной информации.

Так, если целью исследования является поиск базовых структур лекарств (lead compounds), обладающих существенной новизной (New Chemical Entity, NCE), целесообразно отбирать из массива доступных веществ не те структуры, для которых величина P_i близка к единице (они могут оказаться близкими аналогами известных препаратов), а соединения с $P_i < 0.7$. Риск получения отрицательного результата в эксперименте тем больше, чем меньше величина P_i , однако и новизна такой структуры (при подтверждении прогноза в эксперименте) будет более высокой.

Наоборот, если поставлена цель поиска близкого аналога известного препарата (так называемые «me-too-drugs»), то из массива имеющихся образцов следует отобрать вещества с наибольшими значениями P_i .

Кроме того, если, наряду с основным действием, известен перечень нежелательных побочных эффектов, то при отборе перспективных для исследований соединений можно руководствоваться комбинированным критерием:

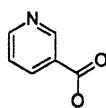
- наличие в прогнозируемом спектре требуемых эффектов/механизмов;
- отсутствие нежелательных эффектов/механизмов.

Например, если ставится задача поиска противоастматического препарата комбинированного действия, обладающего одновременно бронхорасширяющим и противовоспалительным/противоаллергическим эффектами, однако не имеющим нежелательных нарушений серд-

ечной деятельности,

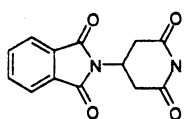
то в прогнозируемом спектре активности вещества должны присутствовать, например, следующие виды активности: (1) агонист β_2 адренорецепторов; (2) антагонист лейкотриенов/антагонист тромбосана/ингибитор фактора акти-

HC
HO
CHCC
CHCN
CCCC
CCOO
NCC
ONC
OC



C(C(CC-H)C(CC-C)-H(C))
C(C(CC-H)C(CN-H)-H(C))
C(C(CC-H)C(CN-H)-C(C-O-O))
C(C(CC-H)N(CC)-H(C))
C(C(CC-C)N(CC)-H(C))
N(C(CN-H)C(CN-H))
-H(C(CC-H))
-H(C(CN-H))
-H(-O(-H-C))
-C(C(CC-C)-O(-H-C)-O(-C))
-O(-H(-O)-C(C-O-O))
-O(-C(C-O-O))

Рис.1. MNA дескрипторы молекулы никотиновой кислоты.



PASS CT 1.11 — Prediction of Activity Spectra for Substances

Copyright (c) 1998 V.V.Poroikov, D.A.Filimonov & Associates

Chemical Structure File: thalido.mol, <ACTIVITY_PREDICTION>

24 Substructure descriptors; 0 new, 84 Possible activities.

Pa	Pl	Activity
0.781	0.006	Cytokine modulator
0.713	0.019	Sedative
0.678	0.030	Cardiovascular analeptic
0.656	0.015	Angiogenesis inhibitor
0.439	0.007	Neurokinin antagonist
0.435	0.008	Calpain inhibitor
0.433	0.009	Oxytocin antagonist
0.443	0.024	Chemoprotective
0.421	0.011	Tumour necrosis factor antagonist
0.398	0.007	Hypnotic
0.439	0.050	NMDA agonist
0.407	0.028	Bronchodilator
0.430	0.059	Psychotropic
0.417	0.054	Anxiolytic
0.370	0.007	Protein kinase C inhibitor
0.428	0.068	Anticonvulsant
0.421	0.062	Teratogen
0.361	0.008	Antidiabetic symptomatic
0.377	0.035	Cardioprotectant
0.336	0.012	Benzodiazepine agonist partial
0.362	0.052	Spasmolytic, urinary
0.364	0.060	Analeptic
0.360	0.060	Nootropic
0.305	0.008	Uterine Relaxant
0.375	0.086	Septic shock treatment
0.385	0.102	Platelet adhesion inhibitor
...	...	...

Рис. 2. Химическая структура и часть прогнозируемого спектра биологической активности для препарата *талидомид* (жирным шрифтом выделены активности, известные из эксперимента).

вации тромбоцитов и т.п.; и наоборот, отсутствовать, например, действие на адренорецепторы.

Естественно, что при рассмотрении всего списка, включающего свыше 400 прогнозируемых *PASS C&T* видов активности, можно составить большое количество комбинаций из требуемых и нежелательных эффектов. Для их анализа сотрудник Лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств НИИ Биомедхимии РАМН А.А.Лагунин разработал специальную компьютерную систему интерпретации спектров биологической активности веществ *IBIAC*, основанную на знаниях об известных взаимосвязях между фармакологическими эффектами и механизмом действия биологически активных веществ (более 2000 терми-

нов, описывающих биологическую активность). С использованием системы *IBIAC* генерация перечня эффектов, соответствующих определенному механизму действия и, наоборот, списка вероятных механизмов, ответственных за проявление определенного эффекта, осуществляется автоматически.

Поскольку прогноз спектра биологической активности осуществляется на основе структурной формулы химического соединения, он может быть выполнен уже на этапе планирования синтеза. В итоге будут синтезированы лишь некоторые из теоретически возможных производных, в наибольшей степени удовлетворяющие критериям задачи.

Необходимо отметить, что прогноз спектра биологической активности возможен для низкомолекулярных органи-

ческих (drug-like) соединений, структура которых не отличается принципиально от веществ обучающей выборки. Не имеет смысла прогноз для синтетических и биополимеров, для неорганических веществ и т.п.

Другое ограничение определяется необходимостью наличия не менее 5 веществ с известной активностью для формирования обучающей выборки. Очевидно, что в случае принципиально новых мишеней действия лекарственных препаратов, для которых имеются данные только об 1–2 лигандах, предсказание биологической активности таким методом не может быть реализовано.

В случае существенной по отношению к соединениям обучающей выборки новизны химической структуры прогнозируемого вещества (более 3-х дескрипторов ни разу не встретились в обучающей выборке) результаты прогноза могут иметь значительную погрешность. В этом случае целесообразно протестировать вещество на требуемые виды активности независимо от результатов прогноза, так как результатом может оказаться принципиально новая базовая структура (NCE).

В некоторых случаях вещество прогнозируется одновременно как агонист и антагонист (стимулятор и блокатор, активатор и ингибитор) по отношению к одним и тем же рецепторам (ферментам и т.п.). Это означает, что система не может дифференцировать внутреннюю активность вещества, а лишь указывает на его тропность (способность к связыванию) с данным рецептором (ферментом).

И, наконец, необходимо иметь в виду, что система *PASS C&T* не может предсказать, станет ли конкретное вещество лекарственным препаратом, поскольку это будет зависеть также от многих других факторов (сравнительной оценки безопасности и клинической эффективности; наличия необходимых для разработки и внедрения инвестиций, и т.д.). Прогноз, однако, может помочь определить, какие тесты наиболее адекватны для изучения биологической активности конкретного химического вещества, и какие вещества из имеющихся в распоряжении исследователя наиболее вероятно проявят требуемые эффекты.

Чтобы облегчить знакомство специалистов с методикой компьютерного прогно-

зирования спектра биологической активности веществ в Интернете организован специальный сайт <http://www.ibmh.msk.ru/PASS>. Здесь представлено подробное описание системы **PASS**, даны примеры ее практического применения, ссылки на публикации, имеется возможность бесплатного тестирования системы. Пользователь может подготовить **MOL** файл с помощью химического редактора **ISIS/Draw**, также доступного

бесплатно в Интернете (<http://www.mdli.com>), направить его на прогноз по сети и получить на дисплее своего компьютера результаты прогноза спектра биологической активности для данной молекулы автоматически.

Свыше 80 ученых из 15 стран, включая Россию, Украину, Латвию, Германию, Великобританию, Францию, Бразилию и др., уже воспользовались этой возмож-

ностью, получив прогноз биологической активности для более чем 500 веществ.

Поройков В.В.

НИИ Биомедхимии РАМН

119832, Москва, Погодинская ул., 10,
E-mail: utp@ibmh.msk.ru

ВЗГЛЯД НАЗАД И В БУДУЩЕЕ

Квантовая химия в России — широта интересов

Лауреатами Нобелевской премии по химии 1998 года стали американские ученые Уолтер Кон и Джон Попл: Нобелевский Комитет отдал должное вычислительным методам квантовой химии. Работы лауреатов, выполненные в 60х годах, стали фундаментальным вкладом в теорию взаимодействия атомов в молекулах и поведения молекул, в их моделирование. А что же наши ученые? Как развивалась квантовая химия в СССР, а потом и в России?

Квантовая химия выделилась и развивалась в нашей стране в общем русле работ, проводившихся в ведущих научных школах мира. Ее основу составляет квантовая механика, так что подчас квантовую химию называют квантовой механикой молекул. На самом же деле она включает гораздо более широкий круг проблем, чем собственно квантовая механика молекул, опираясь в своих построениях и на богатейший спектр экспериментальных химических исследований, и на те многочисленные закономерности, которые сформулированы в рамках теоретических представлений химии.

Тем не менее, математическая основа квантовой химии определяется аппаратом квантовой механики, основное уравнение которой ввел в 1926 г. Э. Шрёдингер. Последовавшее за этим бурное развитие идей квантовой механики привело к тому, что уже в 1930 году В. А. Фока получил систему одноэлектронных уравнений, которая была впоследствии названа уравнениями Хартри — Фока и которая предопределила развитие квантовой химии на многие годы вперед. Практически одновременно эти уравнения были получены и американским ученым Дж. Слэтером. И по сей день они используются либо непосредственно для молекулярных расчетов, либо являются исходной ступенью для различных квантовохимических методов более высоких приближений.

В прошлом году исполнилось 100 лет со дня рождения В. А. Фока. Этот юбилей широко отметили в Санкт-Петербурге и Москве, где, в частности, прошла совместная юбилейная сессия секций физики и химии Академии естественных наук России. В Новгороде при поддержке РФФИ прошла школа-конференция по квантовой химии, также посвященная этому юбилею.

Школа теоретиков, сложившаяся в Ленинградском государственном университете под руководством В. А. Фока, всегда занималась изучением атомных и молекулярных проблем, в частности расчетами электронной структуры, оптических переходов, электрических, магнитных и других свойств атомов и молекул. Из этой школы вышли многие хорошо известные во всем мире ученые, такие как М. Г. Веселов, М. И. Петрашень, Ю. Н. Демков, А. А. Киселев, Т. К. Ребане, А. В. Тулуб и многие другие, активно работающие и сегодня не только в Санкт-Петербурге, но и в других городах России и СНГ.

В Москве предпосылки для создания школы квантовой химии появились в 1931 году, когда в физико-химическом институте им. Л. Я. Карпова профессор Ивановского политехнического института Я. К. Сыркин основал лабораторию строения вещества и спектроскопии. В 1934 г. по рекомендации выдающегося физика Ю. Б. Румера в Москву приехал молодой немецкий уче-

ный Г. Г. Гельман, автор вышедшей в 1937 году монографии "Квантовая химия", ставшей основным учебником по квантовой химии для нескольких поколений теоретиков, и автор фундаментальной теоремы квантовой химии — теоремы Гельмана — Фейнмана (позднее американский физик Р. Фейнман сформулировал ее независимо).

Первые шаги московской школы квантовой химии были связаны именно с физико-химическим институтом, в котором работали такие выдающиеся ученые, как Я. К. Сыркин, М. Е. Дяткина, В. Ф. Мамотенко, а в послевоенные годы — такие талантливейшие ученые, как А. А. Овчинников, И. Г. Каплан, В. В. Толмачев, создавшие впоследствии свои научные школы.

В 1946 году появилась книга Я. К. Сыркина и М. Е. Дяткиной «Химическая связь и строение молекул» — первая в нашей стране монография, в которой обсуждались вопросы строения различных классов неорганических и органических соединений на базе квантовохимических представлений того времени. Следует отметить, что М. Е. Дяткина была не только выдающимся специалистом в области квантовой химии, обладавшим замечательной интуицией, она была и удивительным педагогом, блестяще читавшим лекции студентам и сотрудникам многих институтов. Дяткина первая в стране начала расчеты сложных по тем временам органических и элементоорганических соединений (типа ферроцена) на основе метода молекулярных орбиталей.

Бурное развитие квантовохимических исследований не только в Москве и Ленинграде, но и в других городах страны произошло в послевоенные годы. Появилась группа квантовой химии в