

СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ: ВОСПОМИНАНИЯ О БУДУЩЕМ

В.В. Поройков

Около тридцати лет тому назад в Советском Союзе была создана Государственная система регистрации химических соединений.

В двадцати пяти километрах от Москвы, в поселке Старая Купавна, появился Научно-исследовательский институт по биологическим испытаниям химических соединений, который возглавил член-корреспондент Академии наук СССР Лев Арамович Пирузян. Основными задачами Института стали: регистрация всех синтезируемых в СССР и выделяемых из природных источников химических соединений, организация и проведение их биологических испытаний. Эта деятельность целенаправленно осуществлялась почти двадцать лет, вплоть до распада Советского Союза в 1991 году. Впрочем и после этого в Институт, ставший правопреемником известного всей стране НИИ по БИХС и носивший имя ВНЦ БАВ, еще много лет поступали регистрационные карты на химические соединения, синтезированные во многих организациях бывшего СССР.

Задача государственной регистрации и биологических испытаний химических соединений, столь актуальная в семидесятые годы, не утратила своей значимости и до сих пор. Но какие обстоятельства препятствовали эффективной работе системы государственной регистрации? Почему многое из задуманного Л.А.Пирузяном осуществилось в полной мере лишь спустя десятилетия и, в основном, за рубежом? Ответы на эти непростые вопросы мы попытаемся поискать в данном очерке.

Естественно, что все нижеизложенное отражает субъективное мнение автора и ни в коей мере не является "истиной в последней инстанции". Более того, размышления на данную тему с неизбежностью носят ретроспективный характер и, уже только поэтому, могут восприниматься с известной долей скепсиса. И хотя "история учит только тому, что ничему не учит", я надеюсь, что уроки создания и разрушения системы Государственной регистрации химических соединений

окажутся полезными при возрождении российской науки, которое непременно состоится.

Перенесемся в начало семидесятых годов XX столетия и попробуем представить, как все было. Все научные организации в то время являлись государственной собственностью, а значит, и результаты научных исследований "по определению" также принадлежали государству. Отсюда естественное желание Государства собственность эту контролировать и, по возможности, эффективно ею распоряжаться. По тогдашним оценкам, в СССР ежегодно синтезировалось около 40 тысяч новых химических соединений, многие из которых могли найти практическое применение в качестве лекарств, пищевых добавок, красителей и т. п. Значительная доля синтезов осуществлялась сотрудниками и аспирантами различных академических институтов и ВУЗов, которые не располагали возможностями для всестороннего экспериментального исследования их прикладных свойств. С другой стороны, отсутствие выявленных полезных свойств не позволяло найти практические применения для большинства новых веществ. Выражаясь модным нынче языком рыночной экономики, у химиков-синтетиков имела место неудовлетворенная потребность на "проведение испытаний" получаемых веществ.

Наиболее остро эта проблема ощущалась применительно к проведению биологических испытаний, поскольку биологическая активность всегда рассматривалась как одно из важнейших свойств химических соединений. Ее решение могло обеспечить открытие новых высокоэффективных лекарств, что и сегодня имеет важное медико-социальное значение. Именно поэтому предполагалось объединить государственную регистрацию и биологические испытания новых веществ "под крышей" Министерства медицинской промышленности СССР. Здесь, однако, была "заложена мина замедленного действия": мультидисциплинарную и, по сути, межведомственную задачу попытались втиснуть в "прокрустово ложе" одного из министерств. К тому же медицинская промышленность в Советском Союзе была ориентирована преимущественно на воспроизводство известных лекарственных препаратов-дженериков, а не на поиск новых оригинальных лекарств и, с этой точки зрения, биологические испытания химических соединений выглядели ненужным

расточительством. Ведь выявление оригинальных биологически активных веществ неизбежно порождало новые проблемы: надо было проводить их разработку в качестве оригинальных препаратов, а это требовало финансовых затрат, существенно больших, чем при воспроизводстве известных лекарств! Здесь же возникали противоречия с институтами, традиционно ориентированными на такое воспроизводство, и ежегодно борющимися за свою долю "государственного пирога" – средств, выделяемых на разработку отечественных лекарственных препаратов.

Регистрация химических соединений не могла эффективно осуществляться без применения компьютерной техники, а существующие в то время в СССР вычислительные машины (серий БЭСМ и ЕС) располагали очень ограниченными возможностями. Массовые биологические испытания предполагали разработку новых технологий, создание и апробацию специальной аппаратуры, но приборостроительная промышленность не была готова к этому. Наконец, отбор наиболее перспективных веществ мог осуществляться только на основе доступа к мировым массивам информации об известных биологически активных соединениях, разрабатываемых в качестве потенциальных лекарственных препаратов. Такой доступ требовал значительных финансовых затрат: ведь, например, стоимость распечатки любого документа из базы данных PharmaProjects составляла \$37! А просмотреть надо было десятки тысяч таких документов...

В общем, понятно, что с позиций многих чиновников задача создания Государственной системы регистрации и биологических испытаний химических соединений выглядела более чем сомнительной. То есть, конечно, напрямую об этом никто не говорил, но имеющееся и без того ограниченное финансирование выделялось НИИ по БИХС с большим "скрипом".

С другой стороны, хотя химикам-синтетикам, как воздух, были нужны биологические испытания, но направление специальных регистрационных карт, а потом и образцов веществ для испытаний в чужой институт вызывало сомнения: вдруг украдут разработку! К тому же не до конца была решена проблема с защитой интеллектуальной собственности: хотя для подачи заявки на авторское свидетельство требовалась справка о государственной регистрации вещества, но у авторов (а еще

больше у администрации их институтов) оставались сомнения, а вдруг информация о разработке станет известной третьим лицам, что воспрепятствует получению патентной защиты. И вообще, заполнение регистрационных карт требовало наличия идентификационных аналитических данных на соединения, высокое качество которых имело место далеко не всегда, а также специальных усилий, которые никак не оплачивались. Словом, ясные и четкие стимулы для регистрации веществ у авторов-синтетиков отсутствовали.

Это привело к тому, что вместо упоминавшихся выше предполагаемых 40000 веществ на государственную регистрацию (в лучшие годы!) поступало не более 7-10 тысяч структур.

В Институт было приглашено значительное количество известных ученых, работавших в самых разных областях науки – биофизики, биохимии, фармакологи, токсикологи, математики и др. Перечислить всех невозможно, назовем лишь несколько фамилий: Г.М.Баренбойм, А.М.Жаботинский, И.Е.Ковалев, Э.Ф.Лаврецкая, Р.Е.Либинзон, А.Г.Маленков, Э.А.Рудзит. Отдел государственной регистрации новых химических соединений возглавила к.х.н. Л.В. Корольченко, которая энергично взялась за организацию этого процесса. Задача создания новых методов тестирования биологической активности требовала "свежих сил", и в Институт распределилось большое количество талантливой научной молодежи, окончившей МГУ им. М.В.Ломоносова, МФТИ, Ленинградский химико-фармацевтический институт, Ленинградский университет и ряд других известных ВУЗов.

Дело было новое, и даже среди энтузиастов не было единого мнения, какой путь является оптимальным для создания системы биологических испытаний. То ли анализировать параметры физиологического отклика на введение химических соединений животным, то ли создавать экспериментальные модели на основе изолируемых органов и тканей, то ли конструировать батареи клеточных тестов *in vitro*?

Каким методом прогнозировать биологическую активность веществ на компьютере: использовать ли корреляционные уравнения в духе К.Хэнча (подход,

развивавшийся в лаборатории М.А.Ландау), или же создавать собственную систему статистического анализа взаимосвязей “структура-активность” (подход, развиваемый В.В.Авидоном с сотрудниками)? Поскольку в рамках государственной регистрации химических соединений требовалось предсказывать биологическую активность для веществ, принадлежащих к самым различным химическим классам, пришлось задаться целью разработки собственной системы прогноза. 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 зависимостей "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 биологической активности по структурной формуле вещества, результаты которых опубликованы в Химико-фармацевтическом журнале во второй половине семидесятых – первой половине восьмидесятых годов. Подобного рода система компьютерного прогноза и ныне, в начале XXI века, не имеет зарубежных аналогов, поскольку крупнейшие фармацевтические фирмы специализируются на 3-5 основных фармакотерапевтических направлениях, что в принципе не позволяет им решать столь глобальную задачу.

Существовавшая тогда в СССР система оценки безопасности потенциальных лекарственных препаратов также не соответствовала мировым стандартам. Чтобы разрешить эту проблему, в НИИ по БИХС был создан отдел по исследованию безопасности лекарств, в котором, наряду с острой и хронической токсичностью, изучались также тератогенность, эмбриотоксичность, мутагенность, генотоксичность и канцерогенность. В отделе работали Л.М.Фонштейн, И.В.Березовская, Ю.А.Ревазова, А.М.Торчинский, А.С.Кинзирский, Г.Н.Золотарева, которые являлись признанными экспертами в этих областях.

Несмотря на многочисленные трудности и проблемы Институт жил и успешно развивался. Среди зарегистрированных соединений были выявлены первые

потенциальные препараты: Амиридин (номер госрегистрации 250475, синтезирован Государственным институтом азотной промышленности, г.Москва, предназначен для лечения порезов, параличей и деменций Альцгеймеровского типа); Галодиф (номер госрегистрации 079674, синтезирован Томским политехническим институтом, противоэпилептическое); Крезацин (номер госрегистрации 224774, синтезирован Иркутским институтом органической химии, адаптоген); Кватернид (номер госрегистрации 6023684, синтезирован НИИ физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, г.Каунас, антиаритмик); Нафтель (номер госрегистрации 3136680, синтезирован Институтом химии, Ашхабад, антиалкогольное) и другие.

Одновременно возрастало и число недоброжелателей, как в среде чиновников, так и среди некоторых ученых, занимавших высокие административные позиции. Справедливости ради отметим, что большинством из них двигали “государственные интересы” (как они их тогда понимали). Скринингу противопоставлялся направленный синтез, как более экономичный метод поиска новых потенциальных лекарственных препаратов.

Тучи над НИИ по БИХС сгущались и разразились грозой: в ноябре 1983 года в Институт была направлена комиссия Комитета партийного контроля при ЦК КПСС. Целевая установка комиссии “выявить недостатки” была достойно выполнена. При существовавшей тогда (да и поныне еще!) системе хозяйственных взаимоотношений недостатки можно отыскать в любой научной организации, ибо слепое следование противоречивому и несовершенному отечественному законодательству может лишь парализовать любое дело, а отнюдь не раскрепощать “творчество масс”. Итогом работы комиссии явилось заключение о наличии в Институте серьезных недостатков, решение о “наказании виновных” и о сокращении Института в три раза. Почему в три, а не в полтора-два или десять раз, вряд ли кто сможет ответить. Действовали по принципу: “лес рубят, щепки (то есть люди) летят”. Институт покинули многие талантливые ученые: В.В.Авидон, А.Н.Кузнецов, Э.Ф.Лаврецкая, М.А.Ландау, А.Ю.Магалиф, В.И.Поротиков, С.А.Саакян и другие.

Только-только начала налаживаться нормальная работа Института при новом директоре А.И.Степанове, как грянули новые перемены: объединение министерств

медицинской и микробиологической промышленности. В результате московский филиал института по разработке готовых лекарственных средств (ГЛС) был передан Институту биотехнологии, не имевшему тогда своего здания. Многие подразделения НИИ по БИХС, базировавшиеся в здании ГЛС, срочно переводились в Купавну, хотя соответствующая материально-техническая база для них там не была создана, так как средств на это никто не выделил. Последовало еще одно “мудрое” решение: объединить остатки НИИ по БИХС с Филиалом ВНИХФИ в Купавне, перепрофилировав новую организацию на изучение лекарственной и технологической безопасности лекарств, создаваемых другими институтами.

Словом, о первоначальной задаче государственной регистрации химических соединений постарались забыть, как будто ее не было вовсе. И лишь с приходом в Институт нового директора, Ю.В.Бурова, ситуация начала меняться. После двухлетнего хождения по министерствам и получения соответствующих согласований в 1989 году ГКНТ было утверждено новое Положение о государственной регистрации. Эти работы получили новый импульс, но не надолго, так как в 1991 году распался Советский Союз и началась новая эпоха в жизни страны – переход к рыночной экономике. Как это всегда бывает, процесс первоначального накопления капитала протекал достаточно болезненно с резким расслоением общества по уровню доходов. Большинству ученых стало не до госрегистрации – выжить бы...

Стало уже печальной традицией, что многие идеи, первоначально возникшие в нашей стране, были позднее успешно реализованы в развитых капиталистических странах. Роль скрининга в практике поиска новых лекарственных препаратов сегодня не только не уменьшилась, но существенно возросла, поскольку стало ясно, что выявление действительно новых биологически активных веществ только таким способом и может быть осуществлено. Ведущие фармацевтические компании в настоящее время способны протестировать более 100 тысяч образцов химических соединений ежедневно. Возникли специализированные фирмы, разрабатывающие методы высокопроизводительного (highthroughput) скрининга и оказывающие услуги фармацевтическим компаниям. Так, например, фирма NovaScreen в 2001 году

осуществляла скрининг веществ по отношению к более чем 165 биологическим мишеням.

Идея регистрации химических соединений также воплотилась в жизнь: возникли и успешно функционируют десятки небольших фирм, которые собирают образцы химических соединений и перепродают их фармацевтическим фирмам для проведения скрининга. Среди них - SPECS&BioSPECS, AsInEx, ChemBridge, IBS и другие. “Ларчик просто открывался”: нужно было создать систему материальной заинтересованности, когда химик за каждый конкретный образец получает определенную сумму и все – система регистрации заработала. Не скрою, мне было приятно читать в проспекте одной из таких фирм, что основу ее "коллекции" составляют вещества, синтезированные химиками из бывшего СССР, где были наиболее развитые в мире методы "ручного" синтеза (без применения комбинаторной химии). Жаль только, что приятность эта имела горьковатый оттенок...

Созданы (опять-таки за рубежом!) компьютерные информационные системы, позволяющие осуществлять ввод и обработку информации о структуре и свойствах химических соединений. Примером такой системы является ISIS (MDL Information Systems, Inc.) – позволяющая осуществлять самые разные манипуляции с химической и биологической информацией.

В 2000 году мне довелось посетить Корейский институт химии и химической технологии, расположенный в городе Тейджоне. Среди прочего нам с гордостью показали департамент, занимающийся созданием Корейского национального банка химических соединений. Его руководитель с энтузиазмом рассказывал, что у них уже собраны образцы 25 тысяч химических соединений и показывал специально сконструированные холодильные шкафы с большим количеством ячеек для их хранения. Отдел прекрасно оснащен компьютерами, а для регистрации используется уже упоминавшаяся выше система ISIS. Когда я слушал его рассказ, невольно подумалось, что прекрасная идея о государственной регистрации химических соединений, создаваемых в СССР, и проведении их биологических испытаний опередила свое время. Многие необходимые предпосылки тогда еще не созрели, что и предопределило не слишком оптимистический конец этой истории.

Но если посмотреть на проблему шире – не все так печально. Многие задумки Л.А.Пирузяна, так или иначе, в настоящее время осуществлены на практике (кое-что - в России, большая часть - за рубежом). Работает в Купавне институт, который ныне носит название Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ. Его опорой являются люди, подготовившие здесь же и успешно защитившие докторские диссертации: Л.Н.Сернов, Л.В.Корольченко, В.Л.Ковалева^{*}, Н.М.Митрохин, В.А.Трапков^{**} и другие. В Российской академии наук создан и успешно функционирует Центр теоретических проблем фармакологии, руководимый Л.А.Пирузяном, основу которого также составили бывшие сотрудники НИИ по БИХС (И.Е.Ковалев, А.И.Саприн, Е.М.Михайловский и др.). Д.А.Филимоновым и автором этих строк с сотрудниками создана программа компьютерного прогноза спектра биологической активности, которая способна предсказывать более 700 фармакологических эффектов и механизмов действия по структурной формуле химического соединения.

Многие из ученых, принимавших участие в создании системы госрегистрации, успешно работают как в нашей стране, так и за рубежом. А.М.Жаботинский^{***} является профессором Брандейского Университета под Бостоном, А.Э.Тропша – профессором Университета Северной Каролины, А.М.Торчинский работает в Тель-Авивском университете, С.К.Абилев является руководителем лаборатории ГНЦ “ВНИИ Генетика”, Е.И.Асташкин – руководителем лаборатории Научно-исследовательского центра ММА им. И.М.Сеченова, Ф.И.Атауллаханов – руководителем лаборатории Гематологического научного центра РАМН, В.М.Бухман – руководителем лаборатории в НИИ новых антибиотиков РАМН, Ю.А.Ревазова – руководителем лаборатории НИИ экологии человека им. Сысина РАМН и т.д. Другие – ушли в промышленность или бизнес, где вполне преуспевают. Как, например, Т.Н.Робакидзе, возглавляющая отдел международных связей на заводе “Акрихин”, А.С.Кинзирский, руководящий

* Ушла из жизни в 2008 году.

** Ушел из жизни в 2004 году.

*** Ушел из жизни в 2009 году.

лабораторией в МП “Ретиноиды”; И.А.Комиссарова, создавшая малое фармацевтическое предприятие “Биотики”; или А.Г.Меликянц, организовавший парфюмерно-косметическую фирму.

То есть, многие трудности, которые пришлось пережить ученым, принимавшим участие в создании и функционировании НИИ по БИХС, в достаточной степени закалили их, чтобы успешно преодолеть постперестроечные проблемы, сломавшие судьбы многих других людей.

Вот только у государства по-прежнему “не доходят руки” ни до госрегистрации, ни до биологических испытаний, как впрочем и до науки вообще. В пессимистическом варианте развития нашего общества так и будет продолжаться, пока будет оставаться высокой цена на нефть и газ, а экспортные поступления от продажи сырьевых ресурсов составлять значительную часть бюджета. Хочется, однако, верить, что новое поколение “управителей” России окажется более прозорливым и направит часть средств, полученных от экспорта ресурсов, на модернизацию и развитие научных учреждений.

Это, правда, лишь частичное решение проблемы - ведь для того, чтобы наука успешно развивалась, необходимо действительно раскрепостить творческий потенциал исследователей и повысить их личную заинтересованность в достижении эффективных результатов. Сделать их совладельцами результатов своего труда, а не лишь только наемными работниками. А это значит, интересы индивида, личности должны оцениваться на одном уровне с интересами государства, только тогда удастся создать в стране устойчивую систему, восприимчивую к инновационным технологиям. Дело это, к сожалению, не быстрое, однако, другого пути нет.