

СИБИРСКИЙ «ТАШКЕНТСКИЙ ПРОЕКТ»

КАК СОЗДАВАЛОСЬ
ПРОИЗВОДСТВО
РАДИОПРЕПАРАТОВ
ДЛЯ СЕКВЕНИРОВАНИЯ
НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ
В СССР



Реактор Института ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан

Ключевые слова: нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, секвенирование нуклеотидной последовательности, нуклеозидтрифосфаты, радиоактивные изотопы, фосфор-32, М. А. Грачев, Ташкент, Институт ядерной физики АН РУ, «Радиопрепарат».

Key words: nucleic acids, DNA, RNA, nucleotide sequence sequencing, nucleoside triphosphates, radioactive isotopes, phosphorus-32, M. A. Grachev, Tashkent, Institute of Nuclear Physics RU, "Radiopreparat"

В развитии молекулярной биологии в СССР чрезвычайно большую роль сыграл проект сибирских ученых, благодаря которому в стране получилось создать базу для важнейших молекулярно-биологических работ – «чтения» последовательностей нуклеиновых кислот, ДНК и РНК. Итогом этого малоизвестного проекта стала организация в Ташкенте производства меченных радиоизотопами предшественников нуклеиновых кислот – нуклеозидтрифосфатов. Добиться успеха удалось лишь благодаря самоотверженному труду и смекалке команды молодых энтузиастов, недавних выпускников вузов, которые сумели решить труднейшую научно-производственную задачу в условиях крайне ограниченных ресурсов. То, что совершила эта молодежь, в наши дни посчитали бы подвигом, но в те первые, поистине «героические» десятилетия существования Новосибирского научного центра такой стиль работы был нормой для научного сообщества



ВЛАСОВ Валентин Викторович – академик РАН, доктор химических наук, профессор, научный руководитель Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Лауреат Государственной премии РФ (1999). Автор и соавтор более 500 научных работ и 30 патентов



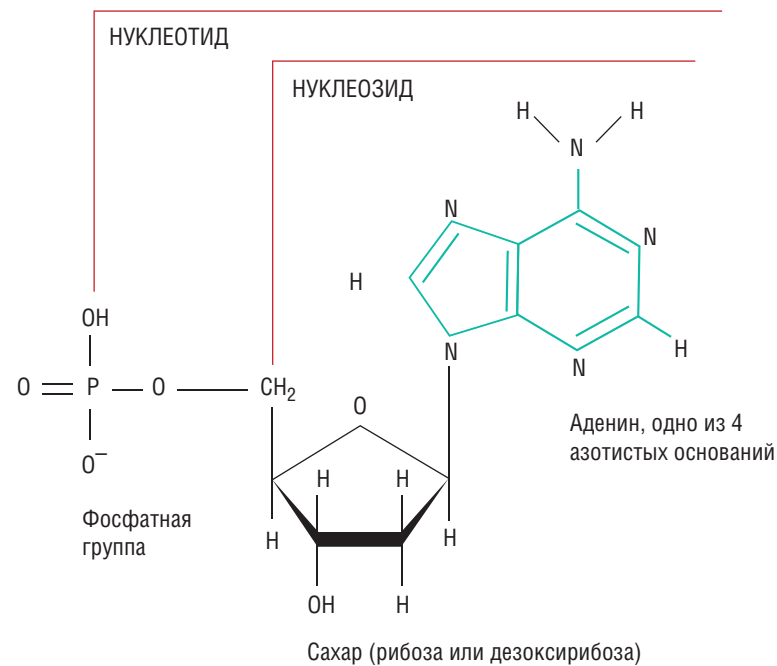
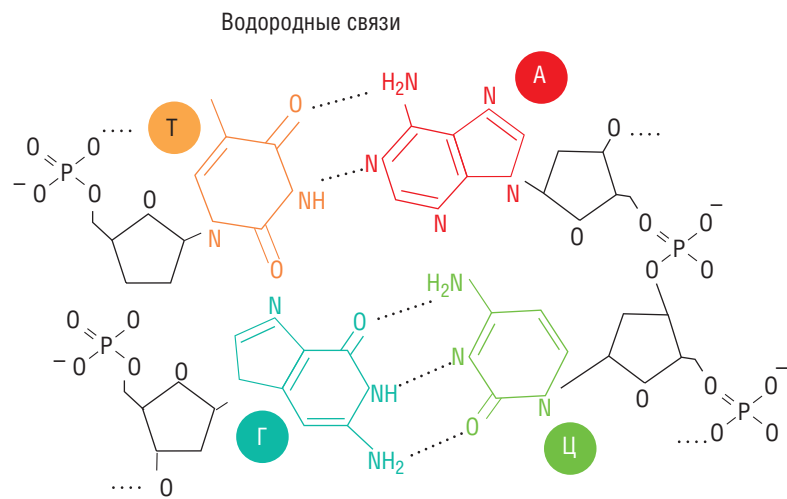
РИХТЕР Владимир Александрович – кандидат биологических наук, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией биотехнологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 100 научных работ и 34 патентов

© В. В. Власов, В. А. Рихтер, 2023

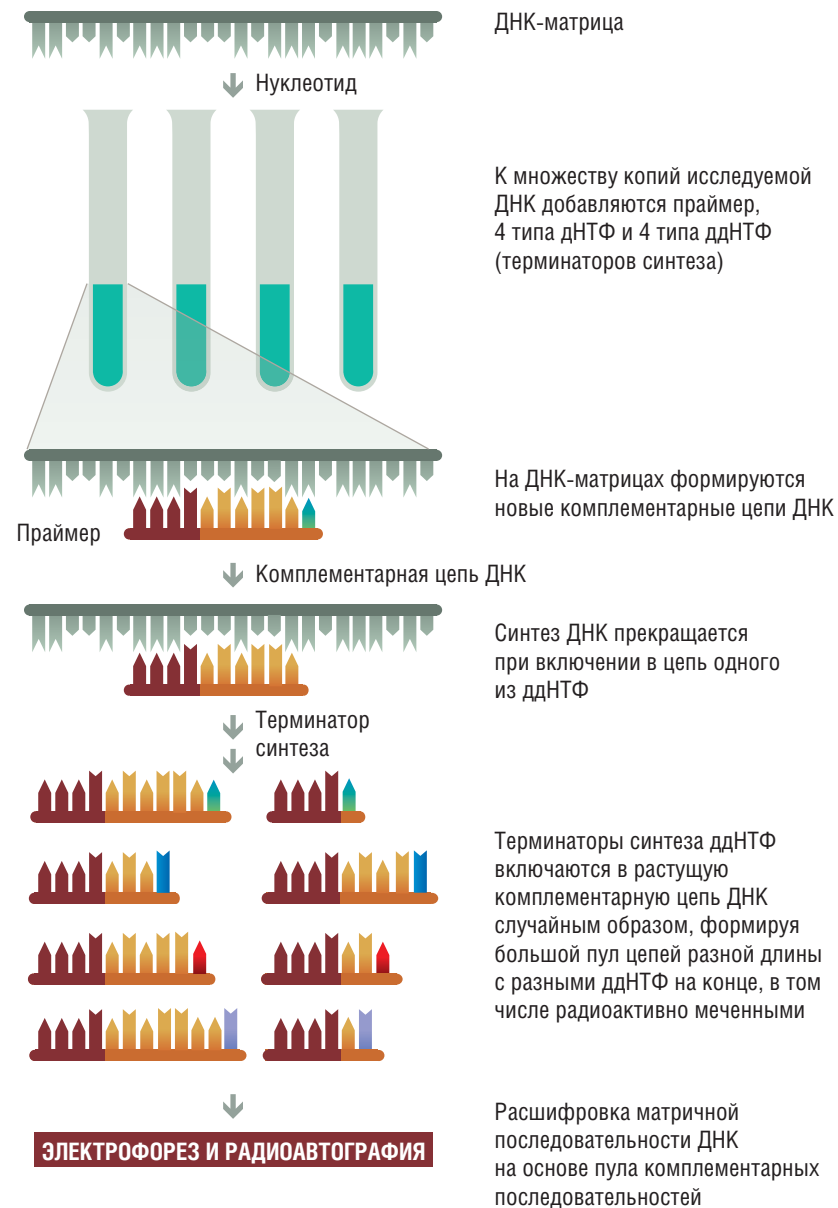




Одиночная нить ДНК (или молекула РНК) представляет собой природный полимер из 4 видов нуклеотидов, которые обычно именуют по азотистому основанию, входящему в их состав: аденин (А), гуанин (Г), цитозин (Ц), тимин (Т) или урацил (У) в случае РНК. Нуклеотиды служат «буквами» генетического кода: каждый триплет кодирует одну аминокислоту. Сахарофосфатные остовы двух цепей, расположенные снаружи, удерживаются вместе с помощью водородных связей между парами азотистых оснований. Пары эти неслучайны – их составляют нуклеотиды, подходящие друг другу, как ключ к замку: А – Т, Г – С. Благодаря такому свойству комплементарности на одной нити ДНК может быть синтезирована дочерняя, комплементарная нить



Секвенирование («чтение») нуклеиновых кислот – это определение первичной структуры линейных молекул ДНК или РНК, состоящих из последовательности «букв»-нуклеотидов (аденина, гуанина, цитозина, тимина или урацила в случае РНК). Все современные технологии секвенирования нуклеиновых кислот основаны на явлении комплементарности – пространственной взаимодополняемости мономеров. Один из наиболее популярных методов секвенирования ДНК с использованием радиоактивно меченных нуклеотидов и фермента ДНК-полимеразы предложили в 1977 г. английский биофизик Ф. Сэнгер и его коллеги. С течением времени метод Сэнгера прошел несколько модификаций и до сих пор считается золотым стандартом секвенирования



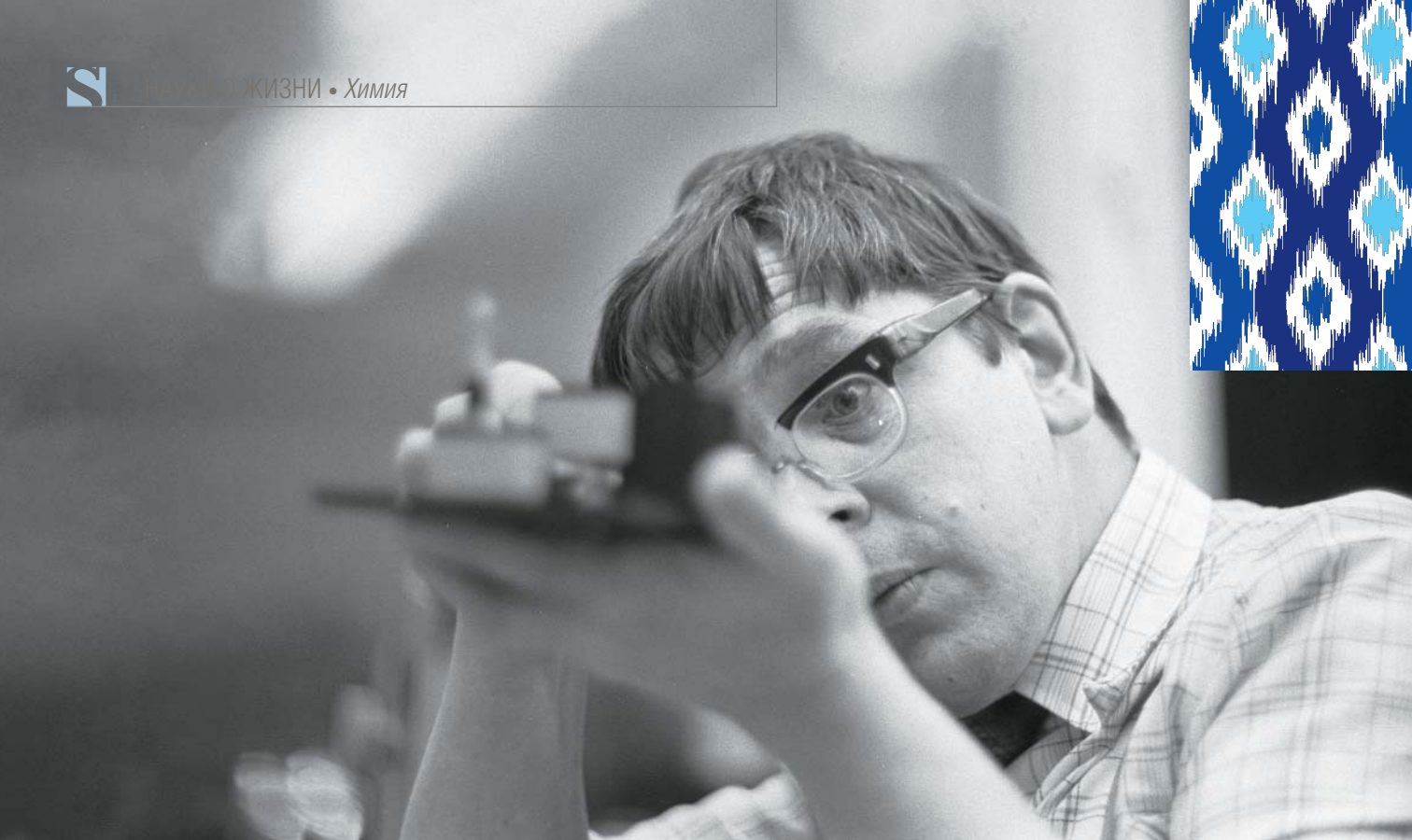
Секвенирование однонитчатой ДНК по Сэнгеру начинается с присоединения к ней праймера – стартового фрагмента. Реакционная смесь с тестируемой ДНК и 4 «буквами»-дезоксинуклеозидтрифосфатами (дНТФ: дАТФ, дЦТФ, дГТФ и дТТФ) переносится в 4 пробирки, в каждую из них добавляются испорченные «буквы»-дидезоксинуклеозидтрифосфаты (ддНТФ: ддАТФ, ддСТФ, ддГТФ и ддТТФ), из которых лишь один мечен радиоактивным изотопом фосфора. В пробирках на основе явления комплементарности происходит удлинение праймера в соответствии с последовательностью матричной ДНК. Когда в растущую цепь включается испорченная «буква», цепь не может дальше удлиняться. В итоге в каждой пробирке образуется популяция радиоактивно меченных фрагментов ДНК с общим началом (праймер), но с разными концами. Эту ДНК денатурируют, подвергают электрофорезу в секвенирующем геле и анализируют с помощью радиоавтографии

Как известно, во второй половине прошлого века СССР очень сильно отставал от передовых стран в области биологии, прежде всего молекулярной. Причин тому было несколько, и в первую очередь засилье в Академии наук последователей академика Т.Д. Лысенко, развязавших политическую кампанию по преследованию ученых-генетиков и самой генетики как «лженауки».

В то же время мировая биологическая наука развивалась стремительно, опираясь на новые технологические платформы. Появились методы, позволяющие расшифровывать (секвенировать) структуру нуклеиновых кислот – ДНК и РНК, «читать гены», начала зарождаться генетическая инженерия. Было ясно, что развивать молекулярную биологию чрезвычайно важно, в том числе и в связи с работами по созданию биологического оружия, которые в то время велись в некоторых странах. Однако в СССР не существовало базы для проведения актуальных исследований с применением новых технологий.

19 апреля 1974 г. вышло известное постановление ЦК КПСС и Совета министров СССР № 304 «О мерах по ускорению развития молекулярной биологии и молекулярной генетики и использованию их достижений в народном хозяйстве». В разных регионах страны стали создаваться молекулярно-биологические лаборатории, для их оснащения и работы требовались приборы и препараты, которые в СССР не производились.

Одной из наиболее острых проблем было секвенирование нуклеиновых кислот. Зарубежные лаборатории публиковали все новые и новые данные о структуре ДНК и РНК, тогда как советские ученые могли лишь наблюдать за их успехами.



В 1985 г. молодой доктор наук М.А. Грачев стал лауреатом Государственной премии СССР за разработку метода микроколоночной жидкостной хроматографии, а также за создание и внедрение в производство первого в мире микроколоночного жидкостного хроматографа. 1978 г. Фото Г. Байрама

«Прочитать» ДНК

Первые методы секвенирования ДНК и РНК были основаны на применении предшественников биосинтеза нуклеиновых кислот – *нуклеозид-5'-трифосфатов*, меченных радиоактивными изотопами фосфора или серы. В нашей стране эти препараты не производились, как и исходные изотопы, такие как *фосфор-32*.

В те годы поставщиками радиоактивных нуклеозид-5'-трифосфатов были британская фирма *Amersham* и американская компания *NEN (New England Nuclear)*. Однако доставка продукции из Великобритании и США в СССР занимала много времени, за которое суммарная активность препаратов успевала сильно понизиться, а сами они повреждались вследствие *радиолиза* (разложения под действием ионизирующего излучения).

Возникла еще одна проблема, полностью остановившая работу советских биологов. В 1979 г. СССР начал военную операцию в Афганистане, из-за чего британская компания задержала подписание договора

о поставках. Появилась настоятельная необходимость организации собственного производства продукции, которая прежде импортировалась и без которой исследования в самых актуальных областях биологии были невозможны.

Вопрос об организации соответствующего производства обсуждался на самом высоком уровне – в ЦК КПСС, так как стало очевидно, что дальнейшее отставание в области молекулярной биологии грозит катастрофой (предполагалось, что и военной). Задачу сначала поставили перед физиками. Руководство московского Института атомной энергии им. И.В. Курчатова (ныне НИЦ «Курчатовский институт») пообещало решить проблему за 4–5 лет при условии достаточного финансирования. Денег на нужное дело руководству страны было не жаль, но сроки выполнения задачи были неприемлемыми.

Сложившаяся ситуация категорически не устраивала и ученых. Так, биологи Новосибирского научного центра строили большие планы по изучению структуры и функций нуклеиновых кислот, и перспектива отложить их на неопределенное время стала бы катастрофой для научных исследований. Наиболее активные попытки повлиять на события, и здесь в очередной раз отчаянным бойцом проявил себя М.А. Грачев, биолог с химическим образованием, который в то время заведовал группой в отделе Д.Г. Кнорре Новосибирского института органической химии СО АН СССР.

«Ввязаться в бой, а там видно будет»

Михаил Грачев, которому в 1979 г. исполнилось 40 лет, уже имел опыт успешной организации смелых проектов, в которые первоначально никто не верил. Яркий пример – разработка и внедрение в производство «Милихрома», первого в мире микроколоночного жидкостного хроматографа. Будущий академик планировал исследования по расшифровке генома *вируса клещевого энцефалита*, что было важно для диагностики вируса в клещах и крови пациентов, и недоступность технологии секвенирования нуклеиновых кислот оказалась для него настоящим вызовом.

Грачев занялся изучением химии фосфора и методов получения радиоактивных изотопов и нуклеозид-5'-трифосфатов; нашел отечественные предприятия, у которых были технологические возможности для организации нужного производства. В стране не оказалось готовых специалистов, которые могли бы взяться за разработку технологий получения нужных изотопов и препаратов, но замечательная молодежь – радиохимики и хорошо подготовленные биологи и химики из МГУ и НГУ – не боялась новых больших задач.

Грачев понял, что в стране есть силы и возможности решить проблему, но для этого нужны не бюрократические структуры, а группа ученых-энтузиастов, заинтересованных в успехе. Он был уверен, что таким способом можно получить необходимую продукцию быстрее и с гораздо меньшими затратами по сравнению с теми, что запросили физики-«оружейники», привыкшие к щедрому государственному финансированию.

О своих идеях и уверенности в реалистичности проекта Грачев сообщил руководству Академии



Проект сибирских ученых был реализован на опытном предприятии «Радиопрепарат» при Институте ядерной физики Академии наук УзССР. Вверху – пульт управления атомным реактором института. 1975 г.

наук, получив поддержку, правда, только моральную: в условиях плановой социалистической экономики все расходы нужно было планировать на годы вперед.

Но Грачев не собирался ждать, пока начальники примут решение и официально запустят проект. Это произошло бы очень нескоро, да и в любом случае дело поручили бы какому-нибудь заслуженному академику и в конце концов благополучно бы похоронили. Сам Грачев всегда руководствовался принципами Наполеона: сначала ввязаться в бой, а там действовать по обстоятельствам.

Бесстрашный и увлеченный своими идеями, Грачев проникал в любые кабинеты, преодолевал, казалось бы, неприступные чиновничьи барьеры. Он сумел убедить в государственной важности проекта и очаровать самых закостенелых и невежественных бюрократов-начальников. Начальники кивали головами, одобряли, но в плановой экономике даже они ничего не могли сделать – реально никаких государственных средств для реализации проекта так и не было выделено.

Проект развивался инициативно, с помощью энтузиастов, веривших в будущее и готовых работать для него изо всех сил. Да и самому Грачеву, в то время простому кандидату наук, официально никто ничего не поручал – никаких полномочий и «погонов» у него не было.

Путь на восток

Грачев решил, что оптимальным местом для развития проекта может стать хозрасчетное опытное предприятие «Радиопрепарат», созданное в 1976 г. в Ташкенте при Институте ядерной физики Академии наук Узбекской ССР. В институте имелся реактор, генератор *нейтронов*, необходимый для получения изотопов, и работали не избалованные бюджетным финансированием люди.

Предприятие уже имело опыт производства радиоизотопной продукции для медицины. Оно выпускало препараты для радионуклидной диагностики, такие как радиофармпрепарат «Бенгальская роза», содержащий изотоп йода-131, а также радиоактивный фосфор-32. Однако препарат фосфора, предназначенный для медицинского применения, совершенно не годился для использования в молекулярной биологии из-за низкой радиохимической чистоты и удельной активности.

Контакты с ташкентскими руководителями оказались успешными. К тому же хозрасчет в то время уже начал работать, а новая продукция могла принести не только славу, но и деньги. «Радиопрепарат» выделил под запуск проекта ставки, подготовил помещения и передал имевшееся базовое оборудование, хотя и не новое, но исправно функционирующее: боксы, счетчики радиоактивности, средства защиты. Директор ИЯФ АН УзССР П.К. Хабибуллаев и руководство Узбекистана помогали проекту по мере возможности – первоначально все делалось исключительно за счет местных средств.

Институт ядерной физики АН Республики Узбекистан, созданный в 1956 г., сегодня является одним из крупнейших научных институтов Центральной Азии. *Внизу* – сотрудники института изучают уникальный хлопок, выращенный в космосе летчиком-космонавтом В. Джанибековым. Съемка 1985 г.

Не дожидаясь завершения работ по подготовке экспериментальной базы, Грачев начал «охоту за головами». Для воплощения идеи в жизнь он привлек радиохимика А.Д. Амосова, в то время заведующего лабораторией Всесоюзного научно-исследовательского института молекулярной биологии (ВНИИ МБ), позже вошедшего в состав НПО «Вектор» (п. Кольцово, Новосибирская область). Первым отправился в Ташкент сотрудник Амосова Виктор Сидоров, выпускник кафедры радиохимии МГУ.

Началась «охота» и на толковых выпускников вузов СССР. Грачев обладал редким даром убеждения: рассказывая студентам и аспирантам о великом значении проекта для Родины и мировой науки, вдохновенно расписывал чудесные перспективы жизни в солнечном Ташкенте, обещал высокую зарплату и квартиры (на самом деле квартир не было, но впоследствии Грачеву удалось «выбить» их у местных властей). Благодаря таланту рекрутера он смог привлечь к работе над проектом выпускников ведущих отечественных вузов.

Первую помощь с оборудованием оказал проекту академик Ю. А. Овчинников, директор московского Института биорганической химии им. М.М. Шемякина АН СССР. Благодаря ему в конце 1980 г. на «Радиопрепарат» поступили лабораторные счетчики «Рак-бета» и «Ультра-гамма» производства *LKB-Wallac*, японский низкотемпературный холодильник *Sanyo*, ультрацентрифуги американской компании *Beckman Instruments*, а также мелкое лабораторное оборудование – микропипетки и дозаторы. После 1985 г. у ташкентской команды появились установка очистки воды, хроматографическое оборудование, спектрофотометр, лиофильная сушка и многое другое.

План-максимум ташкентской команды включал три направления. Главное – это работы по созданию технологий и организации производства нуклеозид-5'-трифосфатов, меченных радиоизотопами фосфора.

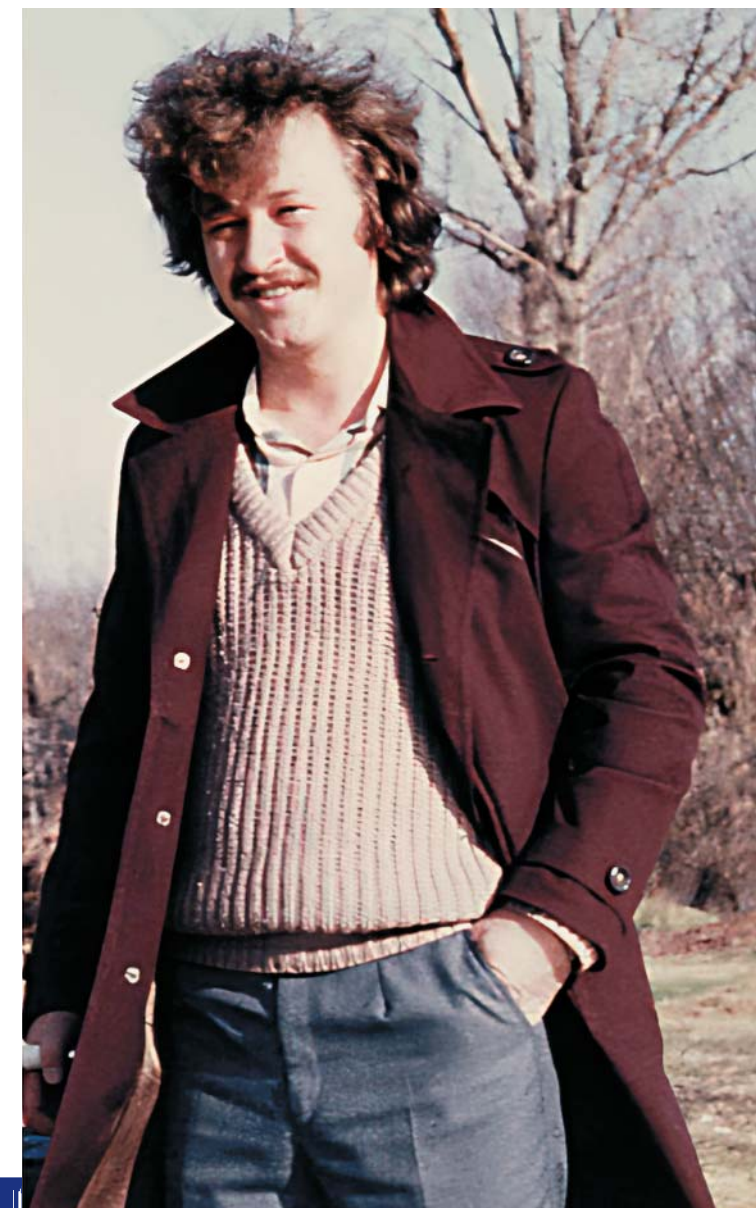
По этому направлению работали вышеупомянутый Виктор Сидоров, выпускники Ленинградского университета Александр и Любовь Портянко, выпускник МГУ Юрий Скоблов, успевший поработать в Тихоокеанском институте биорганической химии ДВНЦ АН СССР, а затем в московском Всесоюзном НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов, а также выпускник НГУ Игорь Рабинов.

Второе направление – получение серосодержащей аминокислоты *метионина*, меченного изотопом серы-35, которая была нужна для производства меченых белков. Им занимался Павел Чистяков, ранее работавший во ВНИИ МБ.

Задачей третьего направления стало получение изотопов йода для производства меченых белков, а также медицинских наборов для определения *миоглобина* и диагностики *инфаркта миокарда*. Эту работу возглавлял Александр Щеголев из ВНИИ МБ. Наконец, в конце 1980-х гг. появилось еще одно направление: разработка методов получения биологических молекул, меченных *третием*, радиоактивным изотопом водорода.

Последним в Ташкент приехал Владимир Рихтер, перспективный выпускник НГУ. Рихтера, у которого к тому времени была семья – жена и ребенок, взяли стажером в Институт цитологии и генетики СО АН, но возникла заминка в оформлении документов для получения жилья. И Владимир, только вернувшийся из стройотряда с Чукотки, столкнулся с жилищной проблемой. В результате он легко согласился на уговоры Грачева, расписывавшего предстоящие великие научные победы, солнечное небо Ташкента, рынок

В. А. Рихтер в год приезда в Ташкент



00:06:32:22



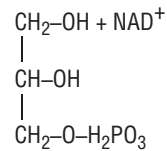
00:06:39:07



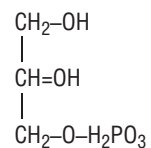
00:06:39:18



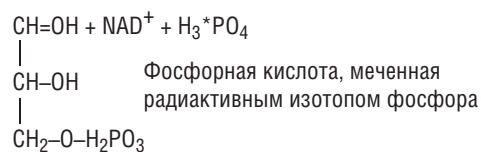
00:06:47:14



↓ Фермент
глицерофосфатдегидрогеназа



↓ Фермент
триозофосфатизомераза



↓ Фермент
глицеральдегидфосфатдегидрогеназа

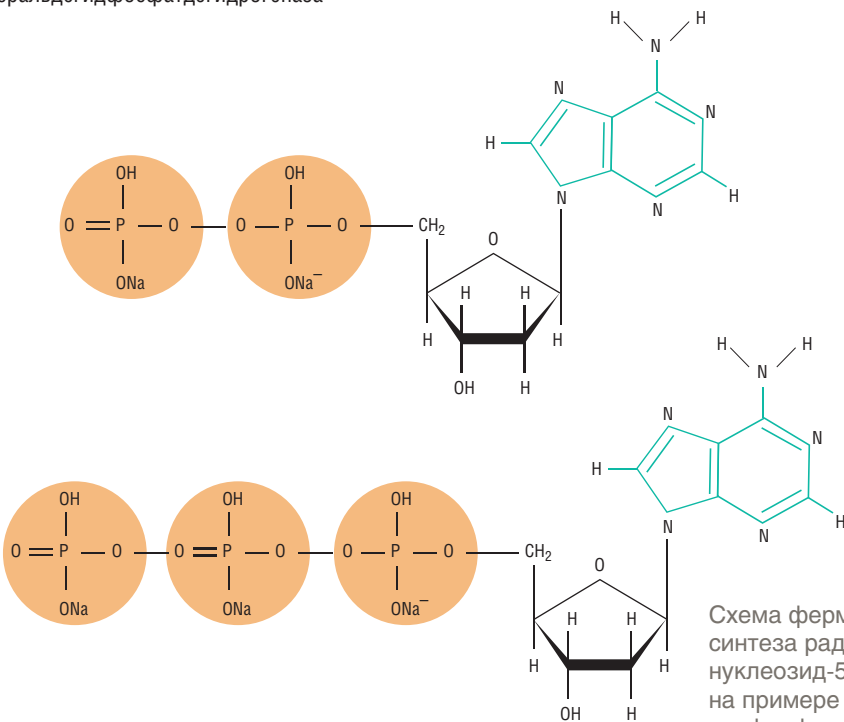
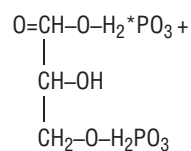
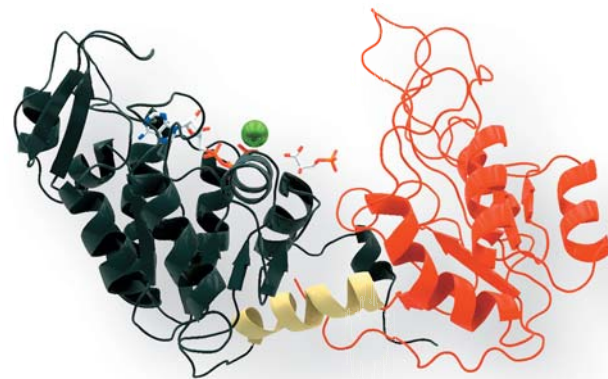


Схема ферментативного синтеза радиоактивно меченных нуклеозид-5'-трифосфатов на примере аденозин-5'-трифосфата (pppATP), меченного радиоактивным изотопом фосфора-32 в γ-положении



Фермент фосфоглицераткиназа катализирует обратимую реакцию переноса фосфатной группы от бисфосфоглицериновой кислоты к аденозиндифосфату.
© CC BY-SA 3.0 DEED/ Thomas Splettstoesser

с арбузами и дынями и квартиру в доме, окруженном виноградом и гранатами, – все это так резко контрастировало с его недавними воспоминаниями о мороженой сушеной картошке, траншеях с ледяной водой, комарах и летних ночных заморозках...

К тому времени Грачев набрал уже довольно много молодежи для Ташкента и стал подумывать о том, что и в его новосибирскую лабораторию нужны перспективные



молодые ученые. И вот в какой-то момент он завел с Владимиром другие разговоры: о вечной жаре в Узбекистане, непривычном восточном окружении, а также о великих проектах в Новосибирске и возможностях зимней рыбалки и катания на лыжах.

Но характер Рихтера был тверд – свои решения он менял крайне редко. Молодая семья собрала чемоданы и отправилась в неведомое.

Первые шаги

Сразу по приезде в Ташкент Владимиру Рихтеру пришлось заняться оптимизацией химических реакций, протекающих в весьма специфичных условиях, с участием радиоактивных материалов. Дело в том, что уже имевшийся на «Радиопрепарате» производственный опыт мало что значил для нового проекта. Необходимо было перейти на принципиально новый уровень – производить препараты высочайшей *удельной активности* (так называемые *препараты без носителя*), в которых практически каждая молекула содержала бы радиоизотоп. При этом требовалось обеспечить регулярный еженедельный выпуск такой продукции с суммарной радиоактивностью не менее 5–10 кюри в год, т.е. около

Группа сотрудников «Радиопрепарата», обеспечивавшая производство нуклеозидтрифосфатов, меченных радиоизотопами фосфора, с использованием ферментов.
В центре – В. А. Рихтер

500 фасовок различных нуклеозидтрифосфатов каждую неделю.

Фосфорную кислоту высокой удельной активности молодая команда научилась получать уже к началу 1981 г., но вот встроить ее в молекулу нуклеозидтрифосфатов оказалось непростой задачей и требовало времени. С синтезом продуктов низкой удельной активности проблем не было – их получали химическим методом.

Владимир Самуков, талантливый химик из ВНИИ МБ, вместе со своими товарищами из лаборатории Амосова – Михаилом Гришаевым, Михаилом Рукавишниковым и Юрием Тумановым – разработали уникальный метод химического синтеза нуклеозидтрифосфатов, меченных радиоактивным фосфором в *альфа*- и *гамма*-положении. Но, к сожалению, метод оказался неэффективен при получении соединений высокой удельной активности.

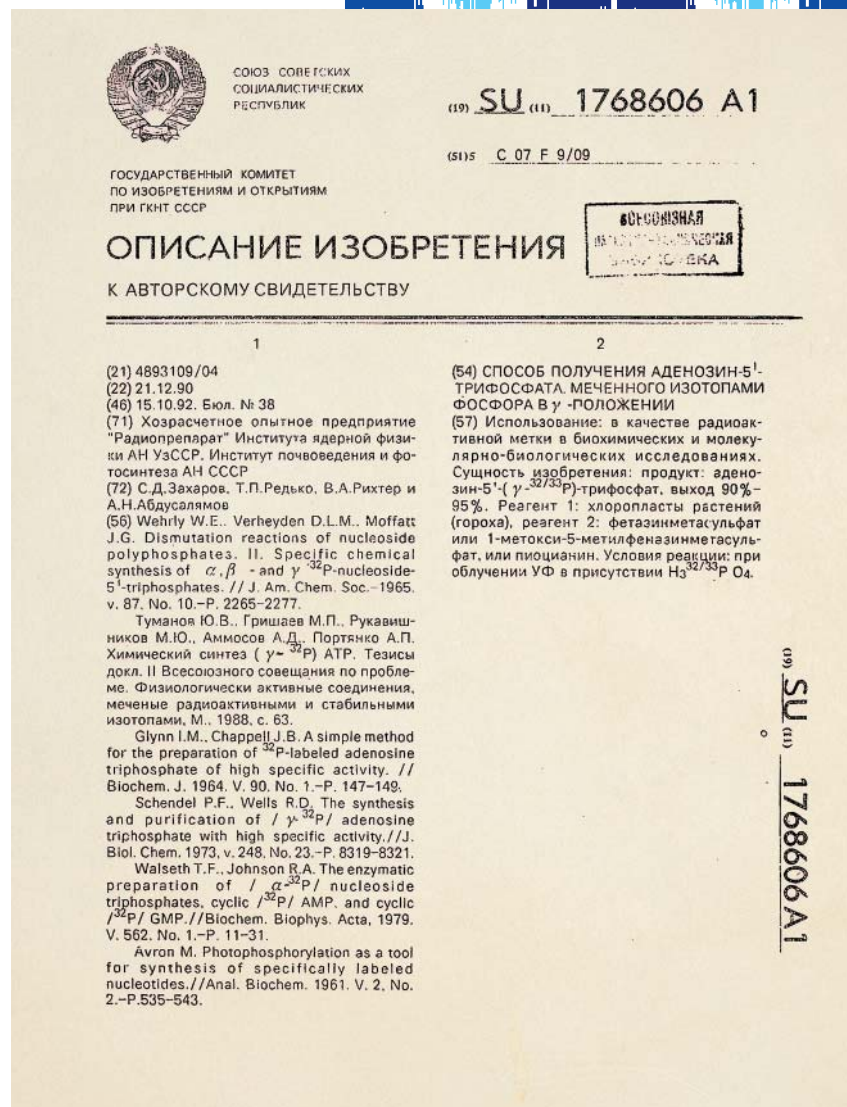
Дело в том, что в растворе химическая реакция идет с хорошим выходом только при высоких концентрациях реагентов. Исследователям же приходилось работать с чрезвычайно малым количеством вещества, буквально «с радиоактивностью». В результате фосфор-32 с активностью около 1 кюри (примерно 200 мкг) находился в безводной среде, в растворе объемом всего 0,1 мл. При такой высокой концентрации радиоактивного материала интенсивное излучение приводило к разрушительному радиолитическому распаду целевых продуктов. Эксперименты показали однозначно: химический метод для промышленной технологии синтеза нуклеозидтрифосфатов с максимально высокой удельной активностью не подходит.

Оставался ферментативный синтез, который позволял быстро осуществлять реакции в водной среде и с низкими концентрациями реагентов. Здесь и пригодились знания и опыт биолога Рихтера.

Но возникли новые проблемы. Во-первых, нужно было взять откуда-то сами ферменты. Во-вторых, для получения радиоактивных препаратов высокой удельной активности необходимы, как известно, очень чистые исходные реагенты (марки ОСЧ – «особо чистый»), которые просто так достать было нельзя. Это относилось и к ферментам.

Препарат фермента можно было очистить с помощью так называемой *аффинной хроматографии*, при которой нужные молекулы отделяются от смеси благодаря высокоспецифичному макромолекулярному взаимодействию с другим веществом. В этом случае в качестве неподвижной фазы подходил импортный сорбент «сефароза голубая». Но вот вопрос: где его добыть?

В то время заказывать импортные реактивы могли только те организации, которым выделялась валюта. Заявку на реактивы можно было подавать раз в год, при этом ее выполнение никто не гарантировал,

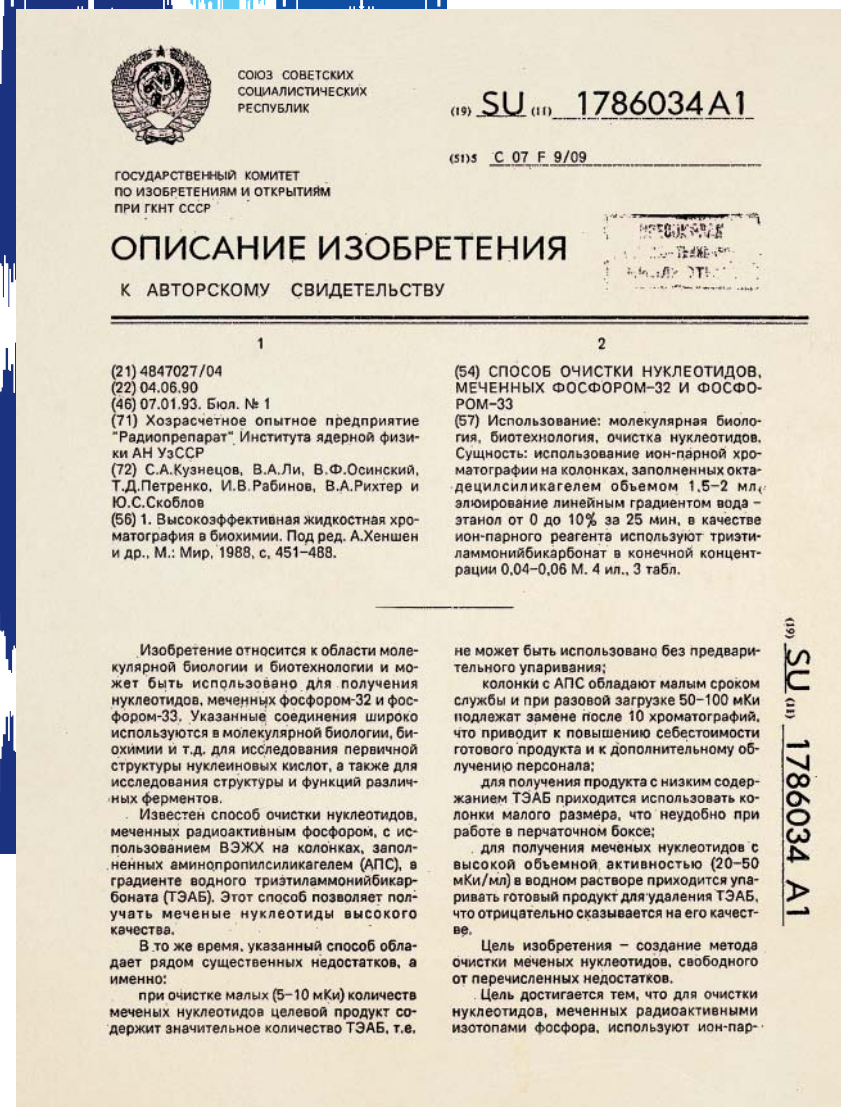


а сам заказ зачастую приходилось ждать годами. Но команде проекта повезло: оказалось, что такой сорбент имелся в НИИ судебной психиатрии им. проф. В.П. Сербского. Москвичи с радостью поделились дефицитным препаратом с коллегами из Ташкента.

Нужно добавить, что ташкентской команде бескорыстно помогали ученые из самых разных организаций: понимая чрезвычайную важность проекта, они собирали для ташкентцев все, что могли. Ходила даже шутка: эмблемой «Радиофарма» должна быть кенгуру, поскольку его сотрудники колесили по стране с сумками, собирая реактивы.

Год спустя

Получив нужные реактивы, Рихтер сумел быстро наработать необходимые чистые ферменты. В феврале 1982 г. началось производство первых партий радиоизотопной продукции, а уже весной ее стали отправлять биологам в Москву и Новосибирск. Это случилось всего через год после старта проекта!



Радость ученых была безмерной. В академических институтах развернулись работы по секвенированию ДНК и РНК, а ташкентцы наращивали производство гамма- и альфа-нуклеозидтрифосфатов. Позднее Владимир Рихтер был удостоен диплома 1-й степени Выставки достижений народного хозяйства УзССР за успехи в области науки.

Весть о достижениях ташкентской команды достигла руководства Академии наук, и оно решило вопрос о выделении валюты: в 1983 г. от «Радиофарма» была отправлена первая заявка на импортное оборудование и реактивы. У компании появились самые современные зарубежные приборы: хроматографы, ультрацентрифуги. Радиохимическая лаборатория предприятия превратилась, пожалуй, в одну из самых оснащенных в стране.

Процесс пошел! Отработанные технологии позволили переложить многие операции на рабочих-аппаратчиков, которых удалось подобрать из числа сотрудников ИЯФ АН РУ. Сотрудники института, уходившие на пенсию в 45 лет, с радостью переходили на работу в «Радиофарма», где они вдобавок к пенсии получали приличную зарплату. Удивительно хорошими работниками оказались молодые приезжие из сел: очень смысленные, они быстро

Сотрудники «Радиофарма» получили авторские свидетельства на изобретения, благодаря которым на предприятии удалось наладить бесперебойное производство нуклеозидтрифосфатов, меченных радиоактивным фосфором.

Слева – свидетельство к изобретению нового ферментативного метода получения радиоактивным изотопом фосфора-32 в γ -положении за счет энергии света с использованием хлоропластов растений.

Справа – свидетельство к изобретению нового метода очистки радиоактивно меченных нуклеотидов

обучались и точно выполняли все производственные манипуляции, не отклоняясь от инструкции.

Участники проекта наконец-то смогли начать размеренную жизнь и заняться разработкой технологии производства других продуктов. К счастью, в Ташкенте была неплохая библиотека Академии наук Узбекской ССР, где можно было заказывать журналы из библиотек всего Советского Союза.

Проблем с местным начальством у сибиряков не было, хотя обстановка в институте была своеобразной. Иногда возникали внештатные ситуации. Однажды руководству Академии наук СССР даже пришлось посылать в Ташкент своих представителей, академика Д.Г. Кнорре и В.В. Власова, чтобы наладить взаимоотношения между разными людьми, вовлеченными в одно общее дело.



Владимир Рихтер работает с радиоактивным материалом в защитном боксе

В 1990 г. В. А. Рихтер был награжден дипломом 1-й степени Выставки достижений народного хозяйства УзССР

Владимир Рихтер и Игорь Рабинов, которые должны были испытать один из новых вариантов химического синтеза радиоактивного нуклеозидтрифосфата. Работали они в своем корпусе, где располагались изолированные боксы для проведения реакций и аналитическое оборудование.

В боксе на кипящей водяной бане нагревалась маленькая коническая колба с реагентами. Привычно заснув руки в неуклюжие толстенные перчатки, Рихтер отобрал пипеткой пробу, поместил ее в пробирку, извлек через шлюз бокса и понес со второго этажа на первый, в фотолaborаторию. Но туда он так и не дошел: при его приближении расположенные на стенах счетчики радиоактивности начали трезвонить на полную мощность.

Озадаченный бурной реакцией приборов, экспериментатор просканировал себя дозиметром, который

В СОЛНЕЧНОМ ТАШКЕНТЕ

Первые два года участникам ташкентского проекта приходилось работать дни и ночи, даже не выходя за территорию «Радиопрепарата» по несколько суток. Только когда процессы были отлажены и началась более-менее ритмичная работа, они смогли наконец познакомиться с городом и стали осваивать его окрестности.

Непривычными для сибиряков оказались местные винные магазины с широчайшим ассортиментом вин и элитных импортных напитков, виски и коньяков. Продавалось все это с утра до ночи и иногда даже на улице, при этом пьяных почти не было видно. И конечно же, поражал восточный базар с его невероятно вкусными нежными персиками, виноградом и дынями – их запах наполнял весь рыночный квартал, вблизи которого жили новосибирцы.

Вскоре молодые люди овладели искусством приготовления плова, и встречи у ручья, в тени чинары, за столом с дымящейся рисовой горой, призывно пахнущей чесноком и волшебными восточными пряностями, стали их регулярными научными семинарами.

Самым популярным видом отдыха была рыбная ловля. На рыбалку ездили далеко – на Сырдарью, с тремя-четырьмя пересадками на местном транспорте. Места оказались идеальными для рыбалки, хотя поначалу успехи сибиряков были скромными. Причина была проста: они пытались использовать привычные им лески и крючки, не рассчитанные на местных подводных монстров. Обычная добыча в тех местах – сазаны и змееголовы по 5–6 кг. А сомы – легенда тех мест – были настоящими гигантами: попадались экземпляры и по 150 кг! Понадобились лески толщиной более 0,4 мм, чтобы дело пошло



Проходная Института ядерной физики Академии наук Республики Узбекистан

показал наличие большого количества радиоизотопа на одежде и очень большого – на руках. Оказалось, что в боксе повредился участок резиновой изоляции, и при отборе пробы наружу вырвалось некоторое количество пара вместе с радиоактивным материалом. В результате оказался заражен почти весь второй этаж.

Ситуация сложилась отчаянная: требовалось немедленно дезактивировать целый этаж! Обычно такая работа занимала почти два дня, и в ней участвовал весь состав лаборатории. Но в этот раз ликвидировать последствия выброса нужно было вдвоем, причем очень быстро. Тем вечером в Ташкент прибывал самолет из Москвы с долгожданной посылкой реактивов, встретить который могли только Рихтер или Рабинов. Предупредить остальных не было возможности: мобильные телефоны, как и домашние, сотрудники тогда не имели.

Ученым пришлось трудиться изо всех сил, очищая коридор по участкам и регулярно меняя одежду. Затем возникла другая проблема – дезактивация самих дезактиваторов, в кожу которых ввелись радиоактивные продукты. И сделать это нужно было очень тщательно: на КПП предприятия все выходящие проходили дозиметрический контроль, и в случае обнаружения радиоактивности охрана никого не выпускала. Особенно трудно оказалось удалить радиоактивный материал с ногтей рук – их пришлось почти полностью сошлифовать кирпичом...

Новое время

Производство радиоизотопной продукции на «Радиопрепарате» устойчиво набирало обороты: благодаря ташкентской команде ученые в СССР получили возможность применять в своей работе передовые методы секвенирования нуклеиновых кислот. В частности, в НИБОХ АН СССР группе сотрудников лаборатории Грачева под руководством А.Г. Плетьева удалось

Работа на «Радиопрепарате», связанная с опасными технологиями и радиоактивными препаратами высочайшей удельной активности, была непростой. К тому же приходилось работать быстро и использовать оборудование, не всегда соответствующее задачам, что иногда приводило к неприятным неожиданностям.

Наглядным примером может служить случай, произошедший в воскресенье 8 мая 1983 г. В тот год на этот день пришлось Пасха, так что на территории предприятия находились только охрана и двое сотрудников –

ОСТОРОЖНО – РАДИОАКТИВНОСТЬ!

Работа с радиоактивными материалами всегда связана с большими опасностями. С самого начала проекта ташкентской команде повезло – бывший главный инженер реактора А.В. Чекин образцово обустроил системы радиационного контроля и защиты от излучения. Работа велась в боксах, с использованием толстых резиновых перчаток со свинцовыми вкладышами, однако никакие защитные средства не могли полностью предохранить сотрудников от радиоактивного излучения.

Активность материала была так высока, что при помещении его в стеклянную колбу последняя буквально на глазах темнела. Руки, держащие колбы и пипетки, облучались. Через несколько лет на коже ладоней у химиков появились измененные участки – свидетельство рака кожи. У тех, кому посчастливилось, такие участки удалось удалить хирургическим путем. Другим повезло меньше: спустя годы одному из них пришлось ампутировать палец, другому – кисть руки

в сжатые сроки расшифровать геном вируса клещевого энцефалита, опередив конкурентов – австрийских ученых, работавших над аналогичным проектом. Эта работа стала первым успешным российским исследованием строения вирусных геномов.

В 1987 г. технология получения нуклеозид-5'-трифосфатов, меченных радиоактивными изотопами фосфора, была продана на Кубу, куда через два года были командированы Скоблов, Рабинов и Рихтер для контроля за выполнением монтажных и технологических работ.

Продукция «Радиопрепарата» пользовалась все большим спросом, предприятие даже начало поставлять часть ее на экспорт. Но в 1991 г. случился распад СССР. Экономические связи между бывшими республиками стали рушиться, и Узбекистан превратился для России в «заграницу» со всеми вытекающими последствиями, таможенными и финансовыми. Наступила пора прощания с Ташкентом. Одни участники проекта вернулись в родные города, остальные уехали в другие страны.

Некоторые из них занялись организацией производства нуклеозидтрифосфатов на новых площадках. Так, Юрий Скоблов запустил производство в Физико-энергетическом институте им. А.И. Лейпунского в Обнинске – именно оттуда в течение многих лет российские институты получали радиоизотопную продукцию.

Позднее Александр и Любовь Портянко начали производить радиоактивную фосфорную кислоту, меченную фосфором-32, в Институте реакторных материалов в г. Заречный (Свердловская область). Сейчас ее изготавливают в Томском политехническом университете на базе единственного в стране вузовского учебного ядерного реактора, а меченые нуклеозидтрифосфаты из нее – в Институте биоорганической химии

им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва) и Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск).

С отъездом новосибирцев на «Радиопрепарате» наступили смутные времена. Коллективу пришлось столкнуться с большими трудностями и потерями, но самоотверженная работа и накопленные знания позволили ташкентцам успешно пройти через все испытания.

Сегодня «Радиопрепарат» – это мировой центр производства радиоактивных изотопов фосфора, серы, йода и др. Его возглавляет А.М. Абдукаюмов – сын профессора М.Н. Абдукаюмова, стоявшего у истоков «Радиопрепарата». Производственный блок предприятия оформлен в соответствии с международным стандартом качества GMP (*Good Manufacturing Practice*), устанавливающим требования к производству и контролю, в том числе при выпуске медицинского оборудования и расходных материалов. Предприятие получает огромные заказы от ведущих компаний США и европейских стран.

Любопытный факт: в наши дни некоторые отечественные организации приобретают радиоактивные препараты у американской корпорации *PerkinElmer*, которая закупает сырье для их производства в том же Ташкенте, о чем осведомлены далеко не все заказчики. Почему бы в таком случае не закупать от производителя, с учетом наших таможенных процедур напрямую получается и дешевле, и намного дороже.

Литература

Краснов Я.М., Гусева Н.П., Шарапова Н.А. и др. *Современные методы секвенирования ДНК (обзор) // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. № 2. С. 73–79.*

Морозов И.В. *Как читают гены // НАУКА из первых рук. 2009. № 3 (27). С. 54–61.*

Нуклеиновые кислоты: От А до Я / Б. Антель [и др.]; Н88 под ред. С. Мюллер; пер с англ. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. 413 с.

Скоблов Ю.С. *Радиоактивные изотопы в физико-химической биологии. <http://molbiol.ru/bio/001/004.html#a9> (онлайн-ресурс).*

Скоблов Ю.С., Королев А.Е., Маслова Р.Н. *Синтез нуклеозид 5'-трифосфатов, меченных радиоактивными изотопами фосфора // Успехи химии. 1995. Т. 64. № 8. С. 850–858.*

Sanger F., Coulson A.R. *A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase // J. Mol. Biol. 1975. V. 94. P. 444–448.*



Связь с бывшими коллегами не прерывается. Визит на современный «Радиопрепарат» в феврале 2023 г.



В публикации использованы фотоматериалы из архива В.А. Рихтера

Авторы и редакция благодарят О. Ставицкую (ООО «Биолабмикс», Новосибирск) и А.И. Зуеву (ИХБФМ СО РАН, Новосибирск) за помощь в подборе иллюстративного материала