

СО АН: ЛЮДИ И ГОДЫ

Рыцарь медицинской химии

Академик Генрих Александрович Толстик — один из крупнейших российских учёных в области тонкого и промышленного органического синтеза, металлокомплексного катализа, металлоорганического синтеза, химии природных и биологически активных соединений, медицинской химии.

В 1993 г. Г.А. Толстик приехал в НИОХ СО РАН по приглашению директора института академика В.А. Коптюга и возглавил исследования в области химии природных соединений. В этом же году при его участии был создан Отдел химии возобновляемого сырья, который учёный возглавил. В 1996 г. отдел был преобразован в Отдел природных и биологически активных веществ. Его цель — координация научных исследований и прикладных разработок в области химии и технологии природных соединений, лекарственных веществ и средств интенсификации сельскохозяйственного производства. С 1997 по 2002 гг. Генрих Александрович возглавлял Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, был первым заместителем председателя СО РАН, членом Президиума РАН. С 2002 г. Г.А. Толстик — советник РАН и научный руководитель Отдела химии природных и биологически активных соединений института.

Трудно найти область органической химии, в которой Генрих Александрович не нашел бы приложения своему таланту. В НИОХ СО РАН им реализована обширная



программа синтетических трансформаций растительных терпеноидов, гликозидов и алкалоидов. Направленной модификацией природных метаболитов получены новые группы физиологически активных веществ, перспективных для применения в медицине, среди которых — эффективные анти-ВИЧ агенты, иммунокорректоры, антиаритмические препараты. Обнаруженный эффект клатратообразова-

ния фармаконов с растительными гликозидами позволяет существенно расширить терапевтические свойства лекарственных препаратов и значительно (в 10—100 раз) уменьшить их дозу с сохранением базовой активности и снижением токсических свойств.

Под руководством учёного выполнен обширный цикл работ, завершившихся созданием методов полного синтеза и практической

реализацией низкомолекулярных биорегуляторов, разработаны и внедрены промышленные технологии производства высокоэнергетичных углеводородов для специальной техники, хлорсодержащих мономеров и гербицидов, катализаторов производства полиизопренового каучука и синтетической гуттаперчи, фенольных антиоксидантов и стабилизаторов, инсектицидов пиретроидного ряда и других практически важных продуктов.

Генрих Александрович — основатель и лидер крупной научной школы, включающей как сотрудников нашего института, так и Института органической химии Уфимского научного центра РАН. Им опубликовано более 1500 научных работ, в том числе 17 монографий, получено 560 авторских свидетельств и патентов. За последние 5 лет опубликовано 175 научных работ, в том числе 5 монографий и получено 62 патента.

Академик Г.А. Толстик принимает активное участие в подготовке научных кадров: среди его учеников — четыре члена Российской академии наук, пять членов Академии наук Республики Башкортостан, 30 докторов и 100 кандидатов наук.

Генрих Александрович является членом Отделения химии и наук о материалах РАН, Президиума Сибирского отделения РАН, редколлегий ряда отечественных журналов.

Заслуги учёного отмечены медалью «За трудовую доблесть», орденами «Знак Почёта», «Дружбы народов», «Почёта» и «За заслуги перед Отечеством IV степени». Он лауреат двух Государственных премий (СССР и РФ) в области науки и техники, общероссийской Демидовской премии, премий им. А.Н. Несмеянова и им. В.А. Коптюга, премии «Триумф».

Глубокоуважаемый Генрих Александрович, ваши коллеги, коллектив Новосибирского института органической химии СО РАН сердечно поздравляют вас с юбилеем — 80-летием со дня рождения. Желаем Вам творческого долголетия, оптимизма и бодрости! Здоровья и счастья Вам, Вашим родным и близким!

Е.Г. Багрянская, и.о. директора института, д.ф.-м.н.,
В.В. Шелковников, зам.директора института, д.х.н.,
А.Я. Тихонов, зам.директора института, д.х.н.,
Д.Г. Мажукин, учёный секретарь института, к.х.н., и коллектив НИОХ СО РАН
 Фото С. Толстикова

Из когорты людей-созидателей

Академик Г.А. Толстик, безусловно, относится к той категории людей-созидателей, работа и жизнь которых обязательно сопровождаются созданием новых, прорывных и плодотворных структур.

С приходом в Новосибирский институт органической химии Генриха Александровича пришла и новая для института тематика — химия биологически активных соединений, медицинская химия, развитием которой занимается созданный учёным отдел. Приоритетные направления отдела, научным руководителем которого стал академик Г.А. Толстик — разработка научных основ создания биологически активных препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения, химия и технология соединений растительного и животного происхождения, медицинская химия.

Отдел включает в себя две синтетические лаборатории — лабораторию лесохимии и природных биологически-активных соединений и лабораторию медицинской химии; лабораторию фармакологических исследований, а также специальную группу советника РАН, которая занимается исследованием синтеза катализаторов полимеризации олефинов, о которых речь пойдет ниже.

В создании данной структуры обращают на себя внимание два факта. Первый — отдел был создан постановлением Президиума СО РАН, что свидетельствует о внимании к данной тематике и признанию важности этого направления. Второй — благодаря прозорливости Г.А. Толстикова появилось подразделение, объединяющее в своей структуре и химиков-синтетиков и фармакологов, что привело к синергетическому эффекту в деле создания новых инновационных, фармакологически перспективных агентов. Синергизм в работе высококвалифицированных специалистов и позитивный настрой основателя отдела способствовали высокой научной эффективности его сотрудников. За 10 лет защищено пять докторских и более 30 кандидатских диссертаций, опубликовано свыше 10 монографий, 350 статей в российских и международных журналах, получено более 50 патентов.

Основная особенность работ по медицинской химии — опора на доступные растительные метаболиты. Это направление создания медицинских препаратов — один из главных мировых трендов. Достаточно отметить, что половина новых препаратов, внедрённых в медицинскую практику последних 20 лет, в той или иной мере связаны с природными соединениями, включая ра-

стительные метаболиты.

В лаборатории лесохимии и природных биологически активных соединений развиваются фитохимические исследования представителей флоры Сибири и Алтая, поставлены работы (в том числе совместно с лабораторией фармакологических исследований) по созданию соединений-лидеров в самых «горячих» и востребованных терапевтических областях — онкозаболевание, заболевания сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, особо опасные инфекции. Здесь обнаружены новые агенты, показавшие великолепную, часто превосходящую все имеющиеся аналоги, активность. Все соединения-лидеры обеспечены сырьевой базой, имеют технологические регламенты масштабирования процесса синтеза субстанций, они подготовлены к прохождению полноценной доклинической апробации, а часть из них уже находится на стадии доклинических исследований.

Немаловажное направление лаборатории — создание современных инновационных, экологически дружелюбных пестицидов на принципах «зелёной химии». Так, применение разработанного в отделе препарата «Биус» при полевых испытаниях на полях Новосибирской области привело к увеличению урожайности яровой пшеницы на 15 ц/га, а картофеля — на 85 ц/га.

Лаборатория медицинской химии занимается выделением из растений и изучением химических трансформаций алкалоидов, кумаринов, лабданоидов, дитерпеноидов, лупановых тритерпеноидов и сесквитерпеноидов лактонов с целью синтеза соединений, потенциально значимых для медицины. В ней активно развиваются исследования по изучению химических превращений метаболитов кедрового сибирского — ламбертиановой и изопимаровой кислот. На основе ламбертиановой кислоты выполнен синтез некоторых природных метаболитов, в частности дитерпеноида пинусолида (минорный метаболит хвои *Pinus sibirica* и *Pinus koraensis*). Развернуты работы в области химии лупановых тритерпеноидов. Создан перспективный противовирусный агент «Бетулавир» ингибитор репродукции ВИЧ-1, вирусов гриппа и герпеса простого типа.

Синтезированы конъюгаты лабданоидов

и тритерпеноидов, запатентованные в качестве противовоспалительных, противовосудорожных и антиаритмических агентов.

Сотрудниками лаборатории медицинской химии развиты приоритетные направления в области каталитических превращений функционально-замещенных низкомолекулярных растительных метаболитов. Выполнен обширный цикл работ, позволивших получить новые данные о реакционной способности соединений терпеноидного, алкалоидного и кумаринового рядов.

Важным достижением коллектива лаборатории следует считать исследования по разработке каталитических методов селективной функционализации растительных алкалоидов, терпеноидов и кумаринов (Pd-катализируемые превращения, катализируемая золотом циклоизомеризация). Катализируемые соединениями переходных металлов трансформации алкалоидов, фуранолабданоидов, тритерпеноидов, кумаринов и метиллактонов растительных дитерпеноидов представили новые возможности создания перспективных агентов селективного действия.

Приоритетным научным направлением лаборатории фармакологических исследований является токсико-фармакологическое исследование растительных метаболитов и их синтетических производных с целью создания оригинальных лекарственных препаратов. Лаборатория оснащена современным оборудованием, позволяющим не только выполнять фундаментальные работы, но и в оптимальные сроки проводить практически в полном объёме доклинические испытания перспективных препаратов.

За последнее время с использованием 60 экспериментальных моделей изучены фармакологические свойства более 1000 новых соединений и выявлены перспективные для медицины опиоидные анальгетики, антидепрессанты, ноотропы и анксиолитики, антиконвульсанты, миорелаксанты, гепатопротекторы и корректоры токсических эффектов цитостатиков, антигипертензивные, антиаритмические, противоязвенные и противовоспалительные, антигиперхолестеринемические агенты, антиоксиданты; средства для МР-томографии; получены наноаэрозольные формы нерастворимых в воде лекарственных препаратов

(нестероидные противовоспалительные, гипотензивные, стимуляторы ЦНС).

Открыт и изучен эффект клатрирования фармаконов углеводсодержащими растительными метаболитами, на основе которого предложен новый общий подход к созданию нанолечков, обеспечивающий направленную доставку, существенное снижение дозы фармакона в составе клатрата, уменьшение побочных эффектов и усиление плейотропных свойств фармакона.

Подготовлены для клинической апробации препараты: «Бетамида» — полифункциональный корректор токсических эффектов цитостатиков; «РНК-азин» — противовирусный, «Диол» — антипаркинсонический, «Бисульфамин» — нестероидный противовоспалительный, «Глицидипин» — антигипертензивный и антиаритмический, «Метилан» — противоязвенный.

Область химических интересов учёного никогда не сводилась к какому-либо одному, пусть даже большому, разделу органической химии. Это обстоятельство проявилось и в тематике руководимого им отдела. В 1999 г. академиком Г.А. Толстиком и чл.-корр. РАН С.С. Иванчёвым была сформулирована задача развертывания в НИОХ СО РАН и Санкт-Петербургском филиале ИК СО РАН работ по созданию новых каталитических систем полимеризации олефинов с учетом появления катализаторов, способных к полимеризации при повышенной температуре. В отделе эта тематика была развита.

Все исследования отдела проводятся в тесном сотрудничестве с несколькими десятками биологических и химических институтов РАН и СО РАН, ведущими научными учреждениями РАМН, СО РАМН, Минздравсоцразвития, кафедрами медицинских вузов и медицинских факультетов страны.

Накопленный научный потенциал и опыт созданного академиком Г.А. Толстиком отдела, приборное оснащение и широкая сеть контактов позволяют уже сейчас превратить его в крупное объединение специалистов, работающих в области медицинской химии и фармакологии — Сибирский центр по разработке новых лекарственных препаратов и отечественных препаратов-дженериков.

Н.Ф. Салахутдинов, зав. отделом химии природных и биологически активных соединений НИОХ СО РАН, д.х.н.