



ЛАТВИЙСКОМУ ИНСТИТУТУ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА – 50

Пятьдесят лет тому назад в Латвийской академии наук был создан Институт органического синтеза. Этот институт существенно отличался от обычных академических институтов своей своеобразной организационной структурой, прекрасно способствующей доведению результатов фундаментальных исследований до медицинской и сельскохозяйственной практики.

В состав Института органического синтеза наряду с лабораториями химического синтеза и анализа вошли лаборатории фармакологии и токсикологии с виварием и питомником для выращивания лабораторных животных, лаборатории технологии, разработки готовых лекарственных форм, анализа и стандартизации, а также Экспериментальный завод. Имея такую структуру, институт осуществлял полный цикл создания лекарств, от идеи и химического синтеза или генной технологии (*интерферон, интерлейкин*) до выпуска первых промышленных партий. Затем разработанные технологии передавались заводам Министерства медицинской промышленности. В ряде случаев производство лекарств продолжалось на Экспериментальном заводе – когда его синтез являлся весьма сложным процессом (пептидные биорегуляторы, простагландины) и когда продукт экспортировался (*фторафур*). Последнее дало институту средства для приобретения научной аппаратуры и усовершенствования производства.

Институт органического синтеза создал 16 оригинальных медикаментов, активное вещество одиннадцати из которых является гетероциклическим соединением. Для лечения рака, различных инфекций, сердечно-сосудистых и других заболеваний институт внедрил еще более 60 ресинтезированных (*generic*) препаратов.

Наряду с фундаментальными исследованиями и разработкой лекарственных средств институт одним из первых в Советском Союзе стал применять компьютеры для прогнозирования биологической активности органических соединений, спроектировал центр биологических исследований, чтобы проводить доклинические исследования в соответствии с мировыми стандартами (GLP), способствовал введению патентной защиты химических веществ, защитил свои патентные права в японском суде, организовал сотрудничество с фармацевтическими фирмами Японии, Германии, Франции, Финляндии и США, начал экспорт своей продукции в Японию, Францию и другие страны.

С 1991 г., когда Латвия вернула независимость, существенные изменения произошли и в латвийской науке. Они затронули и Институт органического синтеза, на треть сократилось число сотрудников. Отдел молекулярной биологии института перешел в состав Латвийского университета, а на базе бывшего Экспериментального завода Института органического синтеза, лаборатории токсикологии и группы фармакокинетики была создана фармацевтическая фирма "Гриндекс".

Для преодоления возраставших финансовых затруднений институт интенсифицировал свою международную активность. Были подписаны договора с фармацевтическими фирмами США, Великобритании, Швейцарии, Финляндии, Швеции и Японии о синтезе биологически активных соединений и разработке методов их получения, начались совместные проекты с фармацевтическими фирмами Германии, Великобритании и Швеции.

Институт продолжает выпуск международного журнала "Химия гетероциклических соединений", не только сохранив его периодичность, но и увеличив объем, а вместе с издательством Springer начал публиковать его английскую версию on-line.

Более подробно эти исторические события, а также перспективы развития Латвийского института органического синтеза освещены в соответствующих статьях этого номера журнала. В нем публикуются и некоторые результаты работ сотрудников института, связанных с химией гетероциклических соединений.

**Главный редактор
профессор Э. Лукевиц**

ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ЛАТВИИ – QUO VADIS?

После распада Советского Союза Институт органического синтеза Латвии (ИОС) попал в сложнейшую ситуацию, так как молодое государство Латвии в лице правящих партий того времени отчасти страдало непониманием роли науки в развитии экономики страны. Всюду царил дух жажды реформ, а истинного видения того, как и что должно быть реформировано, не было. Все казалось очень просто – отменить все старые порядки и все станет на свои места!

С этого и начали. Академия наук Латвии была преобразована из организации, объединяющей научно-исследовательские институты, в академию только персонально избранных членов. Таким образом все институты как бы получили независимость, но прекратилась и всякая координация научно-исследовательской деятельности коллективов ученых.

Одновременно было решено в корне изменить финансирование науки – базовое финансирование институтов как научных учреждений прекратили, а все отведенные на науку средства были распределены по отраслям науки и исключительно по научным проектам, набравшим высшие баллы экспертных оценок. При этом три года подряд финансирование выделялось исключительно только для теоретических исследований, а все прикладные темы институтам пришлось закрыть.

Было принято решение расчлнить и инфраструктуру институтов, отделив от них конструкторские бюро и экспериментальные производства, которые были либо приватизированы, либо вовсе закрыты. И все это происходило на фоне отмены закона о защите авторских прав на изобретения бывшего СССР, который раньше гарантировал крупным научно-исследовательским центрам, таким как ИОС, отчисления за использование промышленностью изобретений ученых.

Практически прекратилось и научное сотрудничество ИОС с ведущими научными центрами бывшего СССР, которые тоже страдали от нехватки средств на науку. Ко времени распада Советского Союза у ИОС было более 220 договоров о социалистическом научно-техническом сотрудничестве с другими институтами страны. Теперь же приходилось рассчитывать только на себя.

На этом реформы не завершились, и все научно-исследовательские институты, которые не были интегрированы с университетами, были лишены прав подготовки аспирантов (докторантов), и их ученые советы по защите кандидатских и докторских диссертаций были ликвидированы. Права на присвоение ученых степеней оставили только за университетами. Вскоре было решено перейти на одноступенчатую систему степеней научной квалификации.

Финансирование академической науки тоже было резко сокращено, что не могло не повлечь за собой и снижение научно-исследовательской активности научных коллективов и резкого сокращения притока молодежи в науку. Кроме того – свобода передвижения и более привлекательные условия труда в зарубежных научных центрах не могли не повлечь за собой отъезд ученых в западные страны.

Пострадал и ИОС, так как многие сотрудники уехали работать в Израиль, США, Канаду, Германию, Швецию, Японию и другие страны. Но в большей степени ИОС пострадал из-за того, что от института были отделены отдел молекулярной биологии, виварий, отобраны и приватизированы лабораторные корпуса подразделений, занимавшихся изучением медико-биологических свойств потенциальных лекарств. В частные руки перешел и еще недостроенный центр биоиспытаний, в котором планировалось выращивать подопытных животных в соответствии с правилами добротной лабораторной практики (GLP) и проводить исследования токсикологических и фармакологических свойств до 4 лекарственных препаратов одновременно. Из ИОС ушел почти весь отдел стандартизации лекарственных средств, который стал костяком государственной структуры регистрации новых лекарств – Латвийского агентства лекарств.

В таких условиях руководство ИОС приняло трудное и болезненное решение – сосредоточиться главным образом на контрактных исследованиях по заказам западных химико-фармацевтических фирм!

Это было совсем непростым решением, так как до этого основным заказчиком на научно-технические решения прикладных проблем для ИОС был ГКНТ СССР, откуда заказов ожидать было уже невозможно. Валютные средства ИОС также остались во Внешэкономбанке в Москве, а контакты с западными фирмами пришлось налаживать заново, поскольку через Медэкспорт их осуществлять уже не представлялось возможным.

Но это решение оказалось верным. Институт быстро приспособился к правилам международной кооперации и научно-исследовательской работы в соответствии с международными стандартами. В кооперации с германскими коллегами из фирмы Merz, институт приступил к восстановлению своей инфраструктуры – создал аналитическую лабораторию по исследованию лекарственных веществ и готовых лекарственных форм, а потом и группу клинических исследований.

Сотрудники института быстро набирали опыт по разработке лекарств в соответствии с мировыми стандартами добротной лабораторной практики и добротной клинической практики (GCP). Вслед за этим были созданы первые лаборатории, которые занимались в основном только поиском и изучением новых лекарственных средств по заказам западных химико-фармацевтических фирм. И успехи не заставили себя долго ждать, так как партнеры убедились в высокой квалификации и новаторстве ученых ИОС.

Была создана лаборатория по синтезу и исследованию препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы, в том числе – болезни Альцгеймера, проведены первые клинические исследования новых средств в соответствии с правилами c-GCP (двойные слепые рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования), успешно выдержавшие аудит экспертов FDA (Food and Drug Administration, США). Затем были получены контракты от японских, шведских, английских, американских и других фирм – как от крупнейших международных компаний, так и от маленьких фармацевтических фирм.

Сотрудничество разворачивалось на четырех уровнях сложности. Начиная с самого первого и малопривлекательного – простой обработки необходимых заказчику лекарственных веществ или полупродуктов. У партнеров, убедившихся в том, что ИОС выполняет заказы быстро и качественно, запросы стали сложнее.

Второй уровень сотрудничества заключался в разработке препаративных способов синтеза лекарственных веществ. Предельно сжатые сроки исполнения и высокое качество исследований побудили наших заказчиков доверить институту еще более сложную задачу, которая является ключевой в медицинской химии, а именно – оптимизацию структуры потенциальных кандидатов в лекарства. Так наше сотрудничество с западными партнерами перешло на третий уровень.

И, наконец, институт начал получать заказы на полный цикл открытия и доклинической разработки новых лекарств. Фармацевтические фирмы стали обращаться к ИОС за помощью при поиске новых оригинальных лекарственных веществ с нуля, то есть, заказчики доверили ученым института самим реализовать идею создания нового лекарства – от выбора потенциальных структур до их синтеза и оптимизации найденных структур, проведения моделирования и исследования взаимосвязи структура–активность, включая скрининг соединений и оценку их биодоступности и прогнозирования возможных фармакодинамических свойств.

Благодаря эффективности и новаторству коллектива ИОС было получено много новых патентов, первые из найденных лекарств вошли в фазу клинических исследований и успешно продвигаются к регистрации.

Множество заказов повлияло и на финансовое положение института. Была проведена реконструкция инфраструктуры института, приобретено много аналитического и исследовательского оборудования, включая спектрометры ЯМР на 400 и 600 МГц с криодатчиком и с высокоэффективной жидкость-жидкостной хроматографической (LLC) приставкой, жидкость-жидкостные (LL) тандем-масс-масс-спектрометры, газо-жидкостные масс-спектрометры, аналитические и препаративные жидкостные и газовые хроматографы, рентгено-дифракционная установка, ЭПР спектрометр, элемент-анализаторы, микроволновые синтезаторы, параллельные флэш-хроматографические препаративные установки и множество другой техники.

Возобновился приток молодежи в институт. Теперь в лабораториях ИОС занимаются наукой более 90 студентов, разрабатываются докторские диссертации. Институт преуспевает и в получении финансируемых государством научных проектов, выполняя почти 63% всех теоретических и фундаментальных исследований по химии в государстве.

ИОС является и ведущим учреждением по двум государственным программам. В ИОС стали возвращаться доктора и профессора из Швеции, Японии, ФРГ и других стран. Развивается международное сотрудничество, и в различных университетах мира учится и работает множество наших молодых ученых.

Изменилась и государственная политика в отношении науки в целом и ИОС, в частности. Так, в самые критические дни для ИОС доля государственных денег в бюджете института не превышала 16%. Теперь же мы рассчитываем, что в юбилейном году основания ИОС доля государственных дотаций достигнет 50%. Возобновлено базовое финансирование института государством. ИОС получил доступ к финансовым ресурсам Евросоюза, выиграв конкурс проектов по созданию научно-исследовательской инфраструктуры для инновативной деятельности малых и средних предприятий, проекты по модернизации научной инфраструктуры и другие.

Средняя зарплата сотрудников института за последние годы увеличилась в несколько раз и для лучших из них приближается к таковым в европейских университетах.

Какие проблемы институту придется решать в самом ближайшем будущем?

Во-первых, вопросы, связанные с защитой интеллектуальной собственности, так как в настоящее время Латвийское государство не финансирует патентование изобретений.

Во-вторых, ИОС должен перейти на следующий уровень своих возможностей, т. е., на полный цикл доклинических исследований новых лекарств. А это означает, что институт нуждается в коренном укреплении своей научно-технической базы – создании центра медико-биологических исследований лекарственных веществ, работающего по правилам GLP, чтобы иметь возможность самим проводить доклинические исследования в соответствии с требованиями ЕС и США в этой области.

В-третьих, ИОС приступил к проектированию новой экспериментальной базы по разработке технологий синтеза и по производству субстанций для клинических исследований в соответствии с правилами c-GMP (Current Good Manufacturing Practice). Это позволит нам проводить все необходимые исследования для того, чтобы получить разрешения на клинические испытания новых лекарств в любой стране мира.

В-четвертых, для более успешного применения современных подходов к поиску и исследованию новых лекарств (молекулярной фармакологии, геной и протеиновой инженерии) ИОС ведет переговоры с Центром биомедицины (ЦБМ) о создании Центра компетенций по разработке оригинальных лекарственных средств. Костяк ЦБМ составляют сотрудники бывшего отдела молекулярной биологии ИОС, который в свое время

отделился в качестве самостоятельного института. Обе стороны едины в понимании того, что потенциал ИОС по дизайну и синтезу биологически активных веществ нуждается в скрининговых инструментах – клонированных протеинах (рецепторах), а также в выявлении новых мишеней воздействия на те или иные заболевания.

В свою очередь, ЦБМ нуждается в новых лигандах для рецепторов и оценки фармакологической значимости новых протеинов. Объединение усилий коллективов обоих институтов уже сегодня имеет место в рамках государственной программы по созданию новых лекарств, и в будущем это сотрудничество должно приобрести и более формализованную основу в виде Центра компетенций.

В-пятых, ведутся подготовительные работы по воссозданию в Латвии кластера химико-фармацевтических предприятий и научно-исследовательских институтов, а также университетов с целью консолидации всего научно-технического потенциала страны для успешного создания новых лекарств и вакцин, а также диагностических средств. В качестве мозгового центра такого кластера будет служить упомянутый выше Центр компетенций, к которому присоединятся коллективы ученых, работающих в других научно-исследовательских учреждениях.

В рамках кластера планируется также создание бизнес-инкубатора для инновативных предприятий химико-фармацевтической и биотехнологической отрасли, который послужит опорной точкой формирования и развития новых фирм в этой отрасли. Биотехнология и органический синтез, а также фармация нуждаются в специфических лабораторных помещениях и оборудовании, в аналитических приборах, поэтому на первых порах становления малые и средние предприятия, несомненно, будут нуждаться в научно-техническом потенциале Центра компетенции и поддержке государства, а также финансовой помощи Евросоюза. Следовательно, для более эффективного использования дорогостоящего научного оборудования и ограниченных ресурсов высоко квалифицированных специалистов создание такого инкубатора целесообразно именно при Центре компетенции.

Естественно, что и такие вновь создаваемые подразделения ИОС как Центр медико-биологических испытаний, а также Пилотное производство биологически активных веществ в рамках кластера должны дополняться пилотными производствами продуктов протеиновой инженерии и биотехнологии (ферментации). Необходим также виварий по выращиванию лабораторных животных для проведения токсикологических и фармакологических исследований в соответствии с правилами GLP. В настоящее время совместно с Рижской городской Думой ведутся работы по созданию нового Парка науки, первыми объектами инфраструктуры которого, скорее всего, станут новые корпуса Медико-биологического центра, Пилотного производства и Бизнес-инкубатора ИОС.

По завершении создания названных выше составляющих кластер химико-фармацевтической промышленности Латвии, несомненно, будет способен конкурировать со многими крупными фармацевтическими фирмами мира и приносить большие доходы своей стране.

И в заключение, в переменах нуждается и будет им подвергнута и система подготовки кадров, так как отстранение ИОС и других ведущих научно-исследовательских институтов от подготовки специалистов высокой квалификации наносит большой урон как качеству подготовки молодых ученых, так и выбору тематики решаемых задач. В этой связи институт ставит перед собой задачу создания при ИОС докторантуры для того, чтобы подготавливать не менее 15 докторов наук в год, что является жизненно важной необходимостью для успешного воспроизводства и развития научного потенциала института.

Латвийский институт органического синтеза, встречая свое пятидесятилетие, полон оптимизма – период приспособления к новым условиям функционирования закончился и начался период стремительного развития. И главная стратегия ИОС в данном периоде – выверенное согласование тематики фундаментальных научных исследований с такими задачами прикладного назначения, в решении которых нуждается химико-фармацевтическая промышленность. Это позволит заработанные средства направлять на развитие инфраструктуры, которая необходима, прежде всего, фундаментальной науке.

Среди разделов органической и биорганической химии в институте сохранит свою роль и разработка принципиальных проблем химии гетероциклов, так как на основе гетероциклических соединений создаются многие, если не большинство, лекарственных средств. Наглядным свидетельством значимости этого раздела является издание институтом международного журнала "Химия гетероциклических соединений" на русском и английском языках, которое продолжается уже более 40 лет.

В условиях глобализации только в равновесном развитии как теоретических, так и прикладных исследований научно-исследовательский институт малого государства может найти свою нишу и место в общем научно-техническом пространстве. Правомерность такой политики ИОС доказал на практике и намерен развивать и в будущем.

**Директор
Латвийского института органического синтеза,
академик АН Латвии,
профессор,
докт. хим. наук И. Я. Калвиньш**

Я. Страдынь

**СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ
ЛАТВИЙСКОГО ИНСТИТУТА ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА
ЗА 50 ЛЕТ
(1957–2006)**

Исполнилось 50 лет со дня основания Латвийского института органического синтеза – института, известного в мире исследованиями по созданию новых биологически активных соединений и разработке проблем химии гетероциклических соединений, института, который более 40 лет издает международный журнал "Химия гетероциклических соединений".

Предпосылки зарождения и начало деятельности института

Институт органического синтеза начал свою деятельность 1 января 1957 г. Если точнее, то формальной датой создания института следует считать 20 декабря 1956 г., когда Президиум Академии наук Латвийской ССР (на заседании под председательством вице-президента АН Ф. Деглава) принял постановление об основании Института органического синтеза АН Латвийской ССР. Институт работал в системе Латвийской академии наук до 1993 г., затем стал самостоятельным научным учреждением под эгидой Министерства образования и науки Латвийской Республики.

Созданию института 50 лет тому назад способствовали прочные химические традиции Латвии и Риги, наличие здесь квалифицированных ученых-химиков и медиков и необходимость ускоренного развития химической науки в тогдашнем СССР (аннексированная Латвия в то время, до 1991 г., входила в состав этой державы).

Зарождение традиций химической науки в Латвии связано с именем лауреата Нобелевской премии (1909), уроженца города Риги Вильгельма Оствальда (1853–1932), который 1881–1887 гг. был профессором Рижского политехникума; он проводил здесь основополагающие исследования по химической кинетике и катализу, систематическому изучению органических кислот и оснований, а также заложил надежные основы всестороннего высшего химического образования в Риге.

Не менее важны заслуги его ученика – академика Пауля Вальдена (1863–1957), который 7 раз выдвигался на соискание Нобелевской премии по химии, имя которого вошло в историю химии в связи с основополагающими открытиями в области стереохимии ("вальденовское обращение", авторацемизация, оптическая активность нефти и др.) и поиском новых неводных растворителей (установление основных закономерностей электрохимии неводных растворов).

Синтетическое направление в органической химии в Риге развил профессор Карл Адам Бишоф (1855–1908), представитель Лейпцигской школы химиков-органиков Й. Вислиценуса, обогативший стереохимию новыми идеями. Учеником А. Ганча в Лейпциге был и рижский профессор Вальдемар Фишер (1881–1934), который первым в Риге занялся изучением производных 1,3-индандиона. В период существования Латвийской Республики (1918–1940) исследования по химии проводились на химическом факультете Латвийского университета; ведущими химиками-органиками в это время были профессора Густав Ванаг (1891–1965), известный фундаментальными исследованиями в области химии циклических β -дикетонов, Паул Калнинь (1886–1955, ученик Ф. Бергиуса), Алфред Тауринс (1904–1986, после войны – профессор в Монреале, член Канадского Королевского общества). Следует упомянуть также о фундаментальных поисках доктора химии Эдвина Эгриве (1878–1944) новых органических аналитических реактивов, многие из которых до сих пор сохранились в арсенале органического анализа.

Воспитание квалифицированных химиков и их научная деятельность стали традицией для Латвии. К тому же, в отличие от представителей других профессий, в 1944 г. большинство химиков Латвии не эмигрировало на Запад, а осталось на родине.

В 1946 г. была учреждена Академия наук Латвийской ССР, в составе которой были организованы Институт химии (в котором работал Г. Ванаг), Институт экспериментальной медицины, а также весьма разносторонний и динамичный Институт лесохозяйственных проблем (во главе с учеником П. Вальдена и А. Антропова академиком Арвидом Калниньшем (1894–1981), в котором начал работать молодой тогда химик С. А. Гиллер (1915–1975), будущий организатор Института органического синтеза), и другие институты.

В конце 40-х годов под непосредственным влиянием Арвида Калниньша в Институте лесохозяйственных проблем были начаты исследования в области химии фурана. Выбор направления был обусловлен перспективностью использования пентозансодержащего сырья, чем занимался названный институт. Сотрудник института С. А. Гиллер (ученик проф. П. Калнина) доказал перспективность этого сырья для органического синтеза, в частности для производства новых биологически активных соединений и лекарственных веществ. При АН ЛатвССР в 1956 г. был создан Всесоюзный совет по пентозансодержащему сырью. Группа работников института уже в 1951 г. получила Сталинскую премию за разработку и внедрение в медицинскую практику эффективного в то время противотуберкулезного препарата ПАСК ("Рижский метод" технологии производства ПАСК). Под руководством С. А. Гиллера были широко развернуты работы по синтезу и микробиологическому изучению производных 5-нитрофуранового ряда (Государственная премия ЛатвССР, 1957), которые в то время считались весьма перспективными в борьбе с бактериальными инфекциями и в какой-то мере сохранили свое значение и поныне.

Все вышесказанное создавало благоприятные предпосылки для основания нового самостоятельного института в Риге в период "хрущевской оттепели". В те годы одним из приоритетов развития СССР была провозглашена "химизация народного хозяйства" и к тому же были расширены компетенции союзных республик. А. Калниньш, С. А. Гиллер и др. усиленно популяризовали идею, что Латвия не имеет сырьевой базы для крупнотоннажного химического производства, но располагает квалифицированными специалистами-химиками, поэтому здесь следует развивать тонкий органический синтез с целью создания новых медицинских препаратов и химических средств для сельского хозяйства. Идея получила поддержку в Москве, в АН СССР и Госкомитете по науке и технике. Большое значение при этом имели деловые связи, энергия и обходительность создателя института С. А. Гиллера. По его замыслу, новый институт в своем составе должен иметь специалистов различного профиля – химиков-синтетиков, физико-химиков и аналитиков, микробиологов, даже медиков-клиницистов. Принципы организации и развития нового института – объединение в единый целеустремленный поиск ученых сопредельных специальностей, сочетание фундаментальных исследований с решением научно-прикладных задач, "чистой" химии с биологией, фармакологией и химической технологией и, наконец, соединение науки с экспериментальным производством – соблюдались как в период становления института, так и на последующих этапах его развития. В этом отношении институт стал образцовым в пределах тогдашнего СССР, в котором опыт такого рода не был особо распространенным.

Первоначально (в 1955 г.) намечалось создание самостоятельной Лаборатории лекарственных и биологически активных веществ АН ЛатвССР, однако в ходе дальнейшего развития этой идеи был основан институт, в состав которого были выделены три научных подразделения в составе 45 человек из трех уже существующих институтов АН ЛатвССР: из Института лесохозяйственных проблем – *сектор фурфурола* (руководитель – чл.-кор. АН ЛатвССР С. А. Гиллер); из Института химии – *лаборатория общей органической химии* (руководитель – профессор Г. Ванга); из Института экспериментальной и клинической медицины – *лаборатория экспериментальной химиотерапии* (руководитель – профессор С. П. Заева).

Развитие института, основные научные направления

Директором нового института был назначен С. А. Гиллер, возглавлявший его в течение 18 лет, вплоть до своей преждевременной смерти летом 1975 г. Им были определены основные научные направления и принципы организации института. В 1962 г. для института было выстроено собственное здание в так называемом Академгородке на окраине города Риги. Уже в конце 1957 г. в ведение института был передан Экспериментальный витаминный завод Института экспериментальной медицины, к которому в 1973 г. присоединился Рижский завод медпрепаратов (производящий антибиотики). Таким образом, были заложены основы крупной экспериментальной базы Института органического синтеза, что было необычайным в то время явлением в масштабе всего СССР.

Заметим, что на основе Экспериментального завода Института органического синтеза в 1991 г. была создана фармацевтическая фирма "Гриндекс", которая является в настоящее время самой крупной фирмой этого профиля в независимых странах Балтии.

Созданный в 1957 г. институт стремительно развивался, привлек видных специалистов (в основном научную молодежь), как выросших в Риге (будущие академики Латвийской АН Маргер Лидак, Гунар Чипенс, Эдмунд Лукевиц, Элмар Грен, Гунар Дубур, Янис Фрейманис, Ивар Калвиньш, Вия Клуша, Паул Пумпен, Валдис Берзиньш, Эдвард Лиепиньш, Ян Страдын, почетные члены Латвийской АН Мария Шиманская и Виестур Бауманис, члены-кор. ЛАН Григорий Вейнберг, Эрик Купче, Петерис Трапенциерис, Айвар Краузе, Николай Съяксте, профессор Вольдемар Гринштейн, д-р мед. наук Агрис Кименис, д-ра хим. наук Карл Вентер, Регина Жук, Валентина Славинска, Янис Дрегерис, Людмила Лейтис, Эва Станкевич, почетный доктор ЛАН Янис Полис и др.), так и из других научных центров СССР. В частности, в 1961–1970 гг. в институте работал известный специалист по химии элементоорганических соединений академик Михаил Воронков, возглавивший в 1970 г. институт в Иркутске; сотрудниками института были также специалист по ЯМР Вадим Пестунович, специалисты по структуре белков Г. В. Никифорович, С. Г. Галактионов, М. Д. Шендерович и др.

Велики заслуги академика Г. Ванаса, заложившего в послевоенной Латвии основы развития синтетической органической химии, воспитавшего талантливых химиков-органиков и плодотворно работавшего в области химии циклических β -дикетонатов (Государственные премии ЛатвССР, 1959 и 1965), в развитии института на начальном этапе его существования. В Институте органического синтеза им были разработаны некоторые новые антикоагулянты крови для медицины, родентициды и психо-тропный препарат нового типа *метиндион* (А. Ареном и С. Германе совместно с видным фармакологом проф. М. Л. Беленьким). Совместно с многочисленными учениками он провел систематические исследования в ряду производных 1,3-индандиона, изучал реакции нитрования, ацилирования, иминирования, азосочетания, разного рода перегруппировки, приводящие к азотосодержащим гетероциклам. В рамках этих исследований Э. Грен проводил первые в институте квантово-химические расчеты анионов дикарбонильных систем.

Продолжателем традиций и научного направления Г. Ванаса в институте является академик Г. Дубур, в 2006 г. отмеченный Золотой медалью WIPO (Всемирной организации интеллектуальной собственности) как наиболее продуктивный изобретатель в Латвии. Ранее, в 2005 г. Золотой медалью WIPO был награжден и академик И. Калвиньш, директор Института органического синтеза с 2004 г.

Широкое развитие получили исследования по химии гетероциклических соединений, начатые под руководством первого директора института академика С. А. Гиллера. Ранее всего развивались работы по химии фурана (нитрование, гетерогенное каталитическое окисление и др.), затем – по фуранидильным аналогам нуклеозидов, по химии азири-

динов и др. Начатые в связи с созданием потенциальных противоопухолевых и антибактериальных средств эти исследования впоследствии вылились в самостоятельные научные направления синтетического поиска. Под руководством С. А. Гиллера были созданы такие оригинальные лекарственные препараты, как противоопухолевый препарат *фторафур* (*тегафур*), нитрофурановые антибактериальные препараты *фурагин*, *солафур*, миорелаксант *диоксоний* (Государственная премия ЛатвССР, 1965), разработана технология производства многих других лекарственных средств и гербицидов (в частности, *феназон*), для которого впоследствии построили промышленное производство (Л. Авота и др., Государственная премия ЛатвССР, 1972).

С. А. Гиллер был инициатором развертывания в Латвии биоорганической химии и молекулярной биологии, одним из инициаторов создания комплекса химико-фармацевтических предприятий и производства биохимических реактивов в новом "химическом" городе Олайне под Ригой в 60–70-е гг. XX века (фирмы "Олайнфарм" и "Биолар"). Эти предприятия для бывшего СССР имели большое значение; они продолжают работать в условиях независимой Латвии, хотя и с частично измененным профилем производства. Существенную долю (~40%) в продукции олайнских предприятий занимали препараты, созданные в институте. Следует сказать, что к началу 80-х гг. 25% всех оригинальных лекарственных препаратов, производимых в СССР, были разработаны в Институте органического синтеза. Хотя институт был не прикладным, а академическим институтом, тем не менее его отличали тесные связи с фармацевтической и химической промышленностью и медицинскими учреждениями.

Начиная с 1964 г. Институт органического синтеза наряду с классической органической химией стал развивать также фундаментальные исследования в области биоорганической химии и молекулярной биологии, а именно, по химии и структурно-функциональной организации пептидов (академик Г. Чипенс), по исследованию нуклеиновых кислот (академик Э. Грен), по химии ферментов (производство L-аспарагиназы, Р. Жагат), по поиску мембрано-активных соединений (академик Г. Дубур). Эти исследования получили более широкое развитие в институте особенно в 1975–1982, когда институт возглавлял Г. Чипенс, удостоенный Государственной премии ЛатвССР (1976) и Государственной премии СССР (1981) за разработку и внедрение технологий пептидных препаратов (*ангиотензина*, *окситоцина*, *пентагастрина* и др.). После 1976 г. в институте велись обширные исследования по синтетическим аналогам природных простагландинов (академик Я. Фрейманис, Государственная премия ЛатвССР (1987)).

В 1991 г. возглавляемый Э. Греном отдел молекулярной биологии выделился из состава института в самостоятельный Латвийский научно-исследовательский и учебный центр биомедицины. Институт органического синтеза, следовательно, был родоначальником работ по генной инженерии в Латвии.

В институте получил развитие большой, самостоятельный раздел работ по синтезу и изучению реакционной способности кремний-, германий- и

оловоорганических соединений, по изучению возможностей методов силилирования в органическом синтезе, по применению комплексных металлических катализаторов в органическом и металлоорганическом синтезе. Изучались реакции гидросилилирования и гидрогермилирования, разрабатывались методы синтеза германийорганических соединений фурановых, тиофеновых и азотсодержащих гетероциклов, синтез и изучение пента- и гексакоординированных соединений элементов IVB группы и др. В частности, начатые в 1962 г. исследования элементоорганических соединений производных триэтанолamina привели к созданию нового класса соединений с внутримолекулярной донорно-акцепторной связью $N \rightarrow M$ (где $M = B, SiR, GeR, TiR, VO, MO_2, Fe$), получивших название *атраны*, а затем и других атраноподобных систем (М. Воронков, Э. Лукевиц, Г. Зелчан, Л. Игнатович, В. Геворгян, Н. Ерчак и др.).

Целенаправленный синтез потенциальных биологически активных кремнийорганических и германийорганических соединений был предметом научных поисков академика Э. Лукевица (Государственная премия ЛатвССР, 1974) и возглавляемого им коллектива. Э. Лукевиц был третьим директором института, после Г. Чипенса, с 1982 по 2003 г. включительно. Широко известны и цитируемы написанные им и его соавторами многочисленные монографии и обзорные статьи.

Под руководством почетного члена ЛАН М. Шиманской (1922–1995) в течение многих лет в институте разрабатывались методы гетерогенного парофазного каталитического окисления, гидрирования и каталитического синтеза различных гетероциклических соединений (в основном производных фурана и пиридина), разрабатывались новые типы катализаторов. Была разработана технология каталитического производства малеинового ангидрида из фурфурола, в свое время работала соответствующая полупромышленная установка на Рижском лакокрасочном заводе (М. Шиманская, В. Славинская, А. Авот и др., Государственная премия ЛатвССР, 1965).

Академиком М. Лидаком (1928–2003) и его сотрудниками разрабатывалась химия пуринов, пиримидинов, а также нуклеозидов и их аналогов, велся поиск новых противоопухолевых и антивирусных средств как из числа соединений названных классов, так и азиридинов (*фторафур*, *фуравир*, *имифос* и др.).

В области химии азиридина С. А. Гиллер, М. Лидак, А. В. Еремеев и др. синтезировали множество новых соединений этого класса, в том числе ранее неизвестные гетероциклы, сохранившие азиридиновый цикл (диазобициклогексаны). При помощи ПМР В. Пестунович установил замедленную инверсию атома азота в молекулах N-аминоазиридинов при комнатной и даже более высоких температурах. Это явление, ранее обнаруженное на других объектах Р. Г. Костяновским (Институт химической физики АН СССР), в 1972 г. официально было признано в СССР открытием, с выдачей соответствующего диплома С. А. Гиллеру, Р. Г. Костяновскому, А. В. Еремееву, В. А. Пестуновичу и др. авторам. Химия азиридина в институте продолжала развиваться И. Калвиньшем, П. Трапенциерисом и

др., синтезировавшими новые бициклические азотсодержащие гетероциклы и производные азиридин-2-карбоновой кислоты.

С. А. Гиллер, Р. А. Жук и И. Н. Гончарова проводили моделирование нуклеотидов, нуклеозидов и олигонуклеозидов, замещая характерные для природных соединений фрагменты пентоз тетрагидрофурановым остатком или диольной группировкой. Хотя замысел в полной мере не был осуществлен (отчасти из-за преждевременной смерти С. А. Гиллера), были разработаны методы синтеза диолов и их фосфатов, получены олигомеры, селективно влияющие на некоторые стадии биосинтеза нуклеиновых кислот и белков. Среди этих соединений были обнаружены стимуляторы роста клеток. К этим исследованиям частично примыкает и синтез фуранидилпиримидинов (в том числе противоопухолевого препарата *фторафур*). К числу моделей природных соединений можно отнести и пуринил- и пиримидиламинокислоты и пептиды на их основе, своеобразные гибриды полипептидов и полинуклеотидов, которыми в последний период своей жизни продуктивно занимался академик М. Лидак.

Весьма разносторонний химик академик Я. Фрейманис (1935–2006) синтезировал и детально изучал, так называемые, молекулярные автокомплексы – соединения, в которых донорную часть (ароматический амин) и акцепторную часть (ароматическое нитросоединение или хинон) в одной молекуле соединяет гибкий мостик – инертная атомная группировка, регулирующая взаимное пространственное расположение донорной и акцепторной частей.

Совместно с Э. Маркавой и физико-химиками (Я. Страдынь, Л. Баумане, Р. Гавар, В. Глезер, Б. Туровска) Я. Фрейманис в 1984–1994 гг. обстоятельно изучил химию N-арилхинонимининов и -хинондиимининов, средство к электрону этих соединений и строение возникающих при их восстановлении свободных радикалов. Обширные поиски новых органических полупроводников он проводил совместно с физиком академиком Э. Силиньшем и его сотрудниками. В последние годы своей жизни Я. Фрейманис занимался проблемами "органической глины".

Оригинальные методы синтеза аминокристаллинов разработал Я. Полис и создал в этом классе соединений новые химиотерапевтические средства – *адапромин*, *глюдантан*, *мидантан*, *ремантадин* (Государственная премия ЛатвССР, 1989).

Широкий диапазон работ по изучению частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов (дигидро- и тетрагидропиридинов, -пиридинов, -пиримидинов, -инденопиридинов, фууро-, тиено-, пирролодигидропиридинов), а также новых гетероциклических систем (дигидробензотиенопиридина, фуоропиразолопиридинов, тиазолопиридотиадиазининов, дихромепиридина, пирролоакридина и др.) проводился (и проводится) под руководством академика Г. Дубура. Изучены многокомпонентные синтезы, химические особенности и различные типы реакций (изомеризация, рециклизация, воздействие электрофильных реагентов, окисление, свободнорадикальные реакции, изучение антирадикальной и антиоксидантной активности). Г. Дубур и его сотрудники ведут весьма разно-

сторонний поиск новых антагонистов и агонистов ионов кальция, антиаритмических и антидиабетических агентов, радиопротекторов, гепатопротекторов, нейропротекторов, антиамнестических и противовоспалительных средств, иммуномодуляторов, криопротекторов, антимутагенов, геропротекторов, новых агентов трансфекции генов. Изучены чрезвычайно разнообразные области возможного применения препаратов *дилудин* (Государственная премия ЛатвССР, 1977), *диэтон*, *форидон* (премия Совета Министров ЛатвССР, 1990), а также *цереброкраста*, *глутапирона*.

Под руководством академика И. Калвиньша разрабатываются методы синтеза и биологического тестирования новых ингибиторов и субстратов β-гидроксилаз и трансаминаз, химии алифатических и гетероциклических аминокислот и гидразинокислот, синтез и свойства аналогов γ-бутиробетаина, карнитина и других бетаинов. Создан кардио- и цитопротектор *милдронат* и противоопухолевый иммуномодулятор *леакадин* (Государственная премия ЛатвССР, 1989), изучается механизм действия и клинического эффекта синтезированных цитостатиков, нейро- и кардиопротекторов. Следует заметить, что *милдронат* (дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний)пропионата) является одним из наиболее известных препаратов, разработанных в институте за последние десятилетия (в настоящее время составляет ~70% прибыли фирмы "Гриндекс", в основном за счет экспортной продукции).

В 1965–1967 гг. в институте М. Г. Воронковым, В. Удре и др. были разработаны методы синтеза сернистых гетероциклов ароматического ряда, содержащих циклы тиофена, тиенотиофенов, 1,4-дитиадина и 1,2-дитиолен-3-тиона, связанные или конденсированные с ароматическим кольцом; эти методы были основаны на реакции элементной серы с арилгалогеналканами. В частности, из бензилхлорида и серы образуется тетрафенилтиофен, а реакция серы с бензилбромидом приводит к 2-фенилтианафтену.

Было показано, что раскрытие одного из тиофеновых колец и нуклеофильное замещение по гетероароматическому циклу в месте разрыва связи S–C при взаимодействии бензо[*b*]тиено[3,2-*b*]бензо[*b*]тиофендисульфона с ациклическими и циклическими аминами с последующим гидролизом и дегидратацией полученных систем приводит к производным новой гетероциклической системы (Э. Лукевиц, В. Удре, Я. Блейделис).

Академиком Г. Чипенсом в 70-е гг. была разработана оригинальная модель гормоно-рецепторного взаимодействия. В соответствии с этой моделью решающее значение в гормоно-рецепторном взаимодействии приписывается лишь определенным участкам пептидной молекулы, так называемым, сигнатурам. Чтобы проверить теорию, в институте были синтезированы и проверены методами молекулярной фармакологии модельные пептиды – аналоги и фрагменты природных гормонов ангиотензина, брадикинина, аналоги АКТГ, была вычислена и определена физическими методами их пространственная структура. Был создан новый аналог тафтсина – *ригин* (название от города Риги), а на основе расчетных результатов синтезированы циклические аналоги линейных пептидов.

Членом-корреспондентом ЛАН Г. Вейнбергом разрабатываются методы получения полусинтетических антибиотиков β -лактамного типа, осуществляются силльные методы их синтеза, ведется поиск новых антибиотиков противоопухолевого действия.

В области физической органической химии систематически изучались электронное и молекулярное строение, внутри- и межмолекулярные эффекты, редокс-свойства и реакционная способность весьма разнообразных типов органических соединений. В области спектроскопии ЯМР внедрены методы многоядерной спектроскопии ЯМР (включая 2D-спектроскопию), новые методы многоядерного ЯМР (включая спектры сверхвысокого разрешения). Сотрудники института Э. Лиепиньш и Э. Купче, работавшие впоследствии в Швейцарии, Швеции и Великобритании, стали международно признанными специалистами по ЯМР. Методами циклической вольтамперометрии, полярографии, вращающегося дискового электрода с кольцом систематически изучались механизм и кинетика электрохимического восстановления и окисления гетероциклических нитросоединений (прежде всего производных 5-нитрофурана), хиноидных систем (хинониминов и др.), 1,3-дикетонов, гетероциклических альдегидов и кетонов, разнообразных дигидропиридинов и дигидропиримидинов, силатранов и др., определены соответствующие потенциалы восстановления и окисления, вычислены значения сродства к электрону (Я. Страдынь, Государственная премия ЛатвССР, 1980). В лаборатории физико-органической химии методически разрабатывался и широко применялся метод электрохимического генерирования свободных радикалов и ион-радикалов непосредственно в резонаторе спектрометра ЭПР с одновременной регистрацией спектров ЭПР, проводились расчеты плотности неспаренного электрона. Объектом исследования служили различные гетероциклические нитросоединения и индандионы. Основными авторами в области молекулярной электрохимии и ЭПР были Я. Страдынь, Р. Гавар, В. Кадыш, Л. Баумане, В. Глезер, Б. Туровска. Совместно с Я. Фрейманисом разработана методика расчета констант комплексообразования и термодинамики, так называемых, молекулярных автокомплексов, синтезированных в институте (почетный доктор ЛАН И. Туровский).

Установлена структура большого числа кристаллических органических соединений методом рентгеноструктурного анализа (Я. Блейделис, А. Кемме, А. Мишнев, С. Беляков). Разработаны газо-жидкостная и жидкостная хроматография органических аминов (А. Андерсон), а также методология применения жидкостной хроматографии в лекарственной химии (В. Шатц).

В свое время широкую известность получили также разработанные в институте вычислительные подходы и методики прогнозирования биологической активности органических соединений (В. Голендер, А. Розенблит).

Созданные институтом препараты

К середине 80-х гг. в Институте органического синтеза была разработана и на двух его экспериментальных заводах освоена технология около 65 лекарственных препаратов, гербицидов и пестицидов (из них 37 препаратов широкого медицинского применения, разрешенных в СССР); среди них 12 медицинских препаратов были оригинальными. Помимо различных нитрофурановых препаратов наибольшую известность институту принес препарат *фторафур*.

Фторафур (5-фтор-1-тетрагидрофурил-2-урацил) можно рассматривать как своеобразную транспортную форму 5-фторурацила, отличающуюся от последнего существенно меньшей токсичностью. Низкая токсичность при высокой активности позволила использовать *фторафур* для лечения рака прямой и толстой кишки, желудка, пищевода (эффект в 20–40% изученных клинических случаях); обнадеживающие результаты были получены также при лечении опухолей мозга, рака молочной железы и опухоли яичника. Хронология *фторафура* характеризует срок прохождения препарата – от первого синтеза активного вещества в 1964 г. до завершения клинических испытаний, разработки экспериментальной технологии и начала зарубежного экспорта (в Японию) в 1972 г. – 6–8 лет, что можно считать относительно небольшим сроком изучения и внедрения препаратов. *Фторафур* применялся в онкологической практике не только в бывшем СССР, но и в Японии, ФРГ, США и др. странах и длительное время числился важнейшей позицией экспорта синтетических лекарственных препаратов из СССР. Начиная с 1972 г. состоялось несколько международных конференций онкологов и клиницистов, посвященных специально *фторафуру*.

После 1969 г., когда препарат впервые был введен в Японии, он получил в этой стране широкое применение в арсенале химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, особенно в послеоперационный период для предотвращения образования метастазов. Институту пришлось выдержать целую "патентную войну" за свое изобретение, в результате удалось выиграть судебный процесс в Японии.

Экспорт *фторафура* Экспериментальным заводом института в Японию позволил институту зарабатывать валютные средства, что было нетипично для академических институтов СССР. Экспортные операции позволили оснастить институт достаточно современным научным оборудованием, реактивами и т.д., а это, в свою очередь, способствовало научному развитию института, проведению серьезных научных исследований по органической и медицинской химии, биоорганической химии, молекулярной биологии и генной инженерии, в том числе, и по химии гетероциклических соединений.

Множество технологий "ресинтезированных" лекарственных препаратов различного назначения, разработанных в институте и внедренных в промышленность, также имело большое значение для медицины в условиях СССР, где закупки зарубежных препаратов были ограничены.

К 1987 г. список созданных в институте оригинальных препаратов включал следующие оригинальные вещества: *глюдантан* – для лечения паркинсонизма, *диоксоний* – для расслабления мускулатуры во время общего обезболивания, *имифос* – для лечения эритремии, *леакадин* – при иммунологических нарушениях у онкологических больных, *метиндион* – при эпилепсии, *милдронат* – для профилактики ишемического поражения миокарда, *омефин* – для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний, *форидон* – при гипертонической болезни, *фторафур* – в онкологии, *фурагин* – при воспалительных заболеваниях мочевых путей, *фурагин растворимый* – при тяжелых формах инфекционных и воспалительных заболеваний, *фурамаг* – для профилактики инфекций и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, *хинотилилин* – для снятия остаточного антидеполяризующего блока нервно-мышечной передачи, всего 13 препаратов, а также 3 препарата для животноводства и ветеринарии – *дилудин*, *ратиндан* и *ратиндан-2*. Последние два препарата 2-ацилиндандионового ряда, разработанные Г. Ванагом средства уничтожения вредных грызунов применяются для борьбы с сусликами, особенно на Украине.

Среди ресинтезированных препаратов числились противоопухолевые средства (*L-аспарагиназа*, *блеомицетин*, *тиофосфамид*, *циклофосфан*, *цитарабин*), химиотерапевтические средства для лечения бактериальных и вирусных инфекций (*адапромидин*, *ремантадин*, *фурадонин*, *фуразолидон*, *фуразолин*, *цефалексин*), препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (*дитримин*, *карбокромон*, *стрептодеказа*, *фенигидин*, *фенилин*), психофармакологические и нейролепталгезирующие средства (*бенперидол*, *дамилена малеинат*, *дроперидол*, *мидантан*), пептидные биорегуляторы (*ангиотензинамид*, *дезаминоокситоцин*, *пентагастрин*), муколитические средства (*ацетилцистеин*, *бромгексин*), сахароснижающее средство *глибутид*, слабительное средство – *бисакодил*, ферментные препараты для лечения гастродуоденальных заболеваний – *солизим* и *сомилаза*, холинэргический препарат – *дитироксим*.

В числе препаратов для ветеринарии были *дезоксифур*, *дивезид*, *окситоцин*, *типеразин кремнефтористый*, *фурагин*, *фуразолидон*, *фурацилин*, *циазид*, *циазон*, а препаратами для растениеводства явились *ГМК-Т* и *ГМК-На*, *ДЯК*, *феназон*.

Научно-организационные начинания института

Начиная с 60-х гг. институт установил обширные научные связи с научными учреждениями СССР в Москве, Ленинграде, Киеве, Харькове, Свердловске, Иркутске, Новосибирске и др., с институтами АН СССР, АМН СССР, Кардиологическим и Онкологическим центрами в Москве, различными университетами. Число партнеров ИОС по созданию лекарственных препаратов превышало 150–200. Правда, развитие более широких научных связей с учеными Запада ограничивалось изоляционистской научной политикой СССР: достаточно сильные преграды ставились

научному обмену, длительным стажировкам, участию в конференциях за рубежом, печатанию научных статей в зарубежных международных журналах. Это отразилось и на цитируемости ученых института. Правда, в случае Института органического синтеза эти присущие периоду холодной войны преграды были менее выраженными чем для других институтов СССР; можно даже утверждать, что ИОС работал в своего рода "режиме особого благоприятствия".

Так, институт уже в 1965 г. был удостоен права издавать международный научный журнал "Химия гетероциклических соединений", который с самого начала его существования параллельно издавался и на английском языке "from cover to cover" в США.

За вклад в разработку новых лекарственных препаратов (*фторафура*, *дилудина* и др.) работники института были удостоены премий Совета министров СССР и Совета министров Латвийской ССР, а за развитие производства и международного экономического сотрудничества Международной премии "Золотой Меркурий" (1980 г.).

Уже с начала 60-х гг. институт организовывал многочисленные Всесоюзные научные конференции по важным отраслям химической и медицинской науки, а начиная с 1967 г. также и международные научные совещания (первым из них был I Международный симпозиум социалистических стран о структуре и функции белков и пептидов). До 1990 г., институт организовал более 80 конференций, съездов и симпозиумов по проблемам, связанным с тематикой института.

Наиболее значительным начинанием стал проведенный в Риге (июнь 1970 г.) VII Международный симпозиум IUPAC по химии природных соединений, с четырьмя пресимпозиумами, в котором приняло участие 1900 ученых из 40 стран. На симпозиуме, организаторами которого были АН СССР, Институт химии природных соединений АН СССР (в настоящее время Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН) и АН ЛатвССР, Институт органического синтеза АН ЛатвССР, с пленарными лекциями выступали Х. Г. Хорана, Р. Б. Вудворд, Д. Бартон, К. Джерасси, В. Прелог, К. Наканиси, М. М. Шемякин и др. (сотрудники ИОС выступили на симпозиуме с 12 устными докладами). Этот самый крупный и представительный международный форум, когда-либо состоявшийся в Риге, вызвал широкий международный резонанс (Х. Г. Хорана на нем доложил о первом синтезе искусственного гена, Р. Б. Вудворд – о завершеном важнейшем этапе тотального синтеза витамина В₁₂). Следует также отметить организованный институтом IX Симпозиум IUPAC по химии органических соединений серы (1980), Международную конференцию "Биоорганическая химия и дизайн медикаментов" (1982), VI Европейскую конференцию по металлоорганической химии (1985), V Международный симпозиум по химии фурана (1988), VII Международную конференцию по химии органических и координационных соединений германия, олова и свинца (1992), не считая многочисленных всесоюзных конференций и двусторонних симпозиумов СССР–ГДР, СССР–Индия, СССР–Швейцария, организованных на базе ИОС.

В рамках СССР институт был ведущим по нескольким научным отраслям в масштабах тогдашней сверхдержавы, и при институте действовали три Всесоюзных научных совета: Научный совет по проблеме использования пентозансодержащего сырья (в 80-е годы стал секцией Всесоюзного научного совета по древесине), Научный совет Государственного комитета СССР по проблеме "Химия и технология органических соединений серы" (с 1969 г.), а также секция химической кибернетики Всесоюзного совета по кибернетике. Особое значение имела деятельность Совета по органическим соединениям серы. Совет координировал все проводимые в СССР исследования по переработке сернистых и высокосернистых нефтей, по идентификации и изучению органических соединений серы горючих ископаемых, по разработке препаратов для медицины и сельского хозяйства на основе серусодержащих соединений, по экологическим аспектам производства и применения органических соединений серы и сернистых топлив, а также по теоретической и синтетической химии органических соединений серы.

Традиционными для института являются мемориальные чтения Густава Ванаса (с 1966 г.), таковыми были и симпозиумы памяти основоположника института С. А. Гиллера, посвященные проблемам поиска новых лекарственных препаратов (проводились с 1975 г. по 1991 г.). В 1990 г. была учреждена медаль С. А. Гиллера как высшая награда института (до настоящего времени ее удостоены более 80 лиц). В 2003 г. Латвийской академией наук (совместно с фирмой "Гриндекс" и институтом) была учреждена официальная премия С. А. Гиллера по биомедицине и созданию новых лекарственных веществ, которой до сих пор удостоены академики И. Калвиньш и Э. Грен. Премия имени Г. Ванаса по химии Латвийской академией наук присуждается с 1971 г., ее удостоены 11 работников института.

Многие работники института были удостоены Государственной премии Латвийской ССР, а после восстановления независимости Латвии – Премии Кабинета Министров Латвийской Республики и Большой медали Латвийской АН.

В 1980 г. в институте работало 546 человек (из них – 340 научных работников, в том числе 15 докторов и 129 кандидатов наук). К концу 80-х гг. возросло число докторов наук (до 20) и кандидатов наук (до 180). В начале 80-х гг. работники института ежегодно получали по 25–30 авторских свидетельств СССР и до 10 патентов различных стран.

Развитие института после 1991 года

После распада СССР и восстановления независимости Латвии (многие работники института были активными участниками освободительной борьбы) условия работы в институте существенно изменились. Состоялся не только переход от тоталитарного государства к демократическому, но и работа в сверхдержаве сменилась на работу в небольшом государстве с существенно иными финансовыми возможностями и государственными приоритетами. Изменились условия и принципы финансирования научных

исследований, был осуществлен переход на финансирование научных проектов (грантов) вместо финансирования комплексных научных программ (таковые в первые годы независимости в Латвии были вовсе упразднены и лишь частично восстанавливаются, начиная с 1996 г.). Многие традиционные ранее научные связи с Россией, Украиной и т.д. были нарушены (наука и там переживала не лучшие времена), зато появились более широкие возможности включения в международное научное сообщество, усилились связи со странами Западной и Северной Европы, США, Канадой, Японией, Тайванем, появились совместные проекты с учеными названных стран. Большинство традиционных направлений в области органической химии в институте было продолжено, хотя и в несколько ином ракурсе и часто в уменьшенном объеме, улучшились возможности публикаций в зарубежных журналах и выступлений на конференциях в других странах. Однако вскоре стала заметной эмиграция части ученых института в США, Швецию, Израиль и др. страны, значительная часть работников переключилась на контрактные синтезы по заказу зарубежных фирм или научных центров (наряду с исследованиями по основной тематике, которая довольно скудно финансировалась Латвийским Советом по науке и отчасти Международным научным фондом Сороса и европейскими фондами). Институт не вошел (как большинство бывших институтов Латвийской академии наук) в состав Латвийского университета, сохранил свою независимость (в настоящее время имеет статус государственного НИИ). Сократился численный состав работников института: в 1991 г. – 579 (в том числе 225 научных работников, среди них 196 – докторов и габилитированных докторов наук), а в 1997 г. – 310 (в том числе 188 научных работников, среди них 130 – докторов и габилитированных докторов наук). Правда, это отчасти объясняется переходом молекулярных биологов в созданный ими новый институт, а также последующим переходом отдела фармакологии и части ученых-медиков в другие учреждения или в Латвийский университет.

Институт выделился из состава Латвийской АН, а из института, в свою очередь, выделился его Экспериментальный завод, на базе которого было организовано НПО "Гриндекс", получившее свое название от имени первого латышского химика и фармацевта XVIII века Давида Иеронима *Гринделя* (1776–1836) и слова *эксперимент* ["альный завод"].

Основателем фирмы "Гриндекс" является работавший ранее заместителем директора Института органического синтеза Валдис Якобсон (ныне – почетный член Латвийской АН, до 2007 г. – председатель правления фирмы "Гриндекс"). Высшей наградой этой фирмы с 1995 г. является медаль Гринделя, которой удостоены и многие работники ИОС. В 2006 г. в связи с 50-летием ИОС как институция в целом была удостоена этой награды за заслуги в разработке новых лекарственных средств и в создании холдинга "Гриндекс". Следовательно, упрочняются связи между институтом и этой фармацевтической фирмой, укрепляется постепенно и сотрудничество института с Латвийским университетом, Рижским техническим университетом и Рижским университетом. Страдыня по подготовке специалистов в области химии и фармации.

Невзирая на все пертурбации эпохи, Институт органического синтеза по-прежнему остается самым многочисленным и квалифицированным научно-исследовательским учреждением независимой Латвийской Республики. Хотя трудности переходного времени были существенными, институту удалось в значительной мере сохранить свой научный потенциал. Правда, наряду с прочим произошла естественная смена поколений и некоторые направления (например химия пептидов и ферментов, окрепшие в 80-е годы) в институте практически заглохли. Несколько сократились и теоретические работы по химии гетероциклических соединений.

Наряду с проводящимися теоретическими исследованиями в области химии и биомедицины существенное влияние уделяется прикладным разработкам, направленным на создание новых медицинских препаратов. С 2004 г. институт возглавляет академик И. Калвиньш, известный созданием ряда оригинальных лекарственных препаратов, иммуномодуляторов, противоопухолевых, психофармакологических средств.

После 1991 г. работники Института были удостоены Премии Кабинета Министров Латвийской Республики (Г. Дубур, 1999 г.; Я. Страдынь, 2001; Э. Лукевиц, 2004, И. Калвиньш, 2006). Большой медали Латвийской АН (Я. Страдынь, 1993, Э. Лукевиц, 1996), медали П. Вальдена (РТУ) (Я. Страдынь, 1988; Г. Дубур, 1994; Э. Лукевиц, 2000; И. Калвиньш, 2003), медали О. Шмидеберга, других научных премий и правительственных наград Латвийской Республики, Франции, Италии, Эстонии, Украины и др. стран. В 2006 г. Российское химическое общество им. Д. И. Менделеева, Международный благотворительный фонд "Научное партнерство" и Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова наградили журнал "Химия гетероциклических соединений" медалью "Памяти профессора А. Н. Коста", Э. Лукевиц, А. Скорова и Я. Страдынь были удостоены соответствующих почетных дипломов за достижения в химии гетероциклических соединений. Ранее, в 2003 г., фонд "Научное партнерство" награждал журнал "Золотой медалью" "За вклад в науку и научное партнерство".

Академик И. Калвиньш избран в 2006 г. почетным членом Украинской медико-стоматологической академии. Я. Страдынь в 2004 г. удостоен высшей награды Саксонской Академии наук (в Лейпциге) – медали Вильгельма Оствальда, избран действительным членом Немецкой академии естествоиспытателей "*Leopoldina*" и Европейской Академии наук и искусств, иностранным членом академий наук Литвы, Эстонии и Грузии. Членом Немецкой академии естествоиспытателей "*Leopoldina*" еще в 1972 г. был избран основатель Института академик С. А. Гиллер. Э. Лукевиц является членом редакционных коллегий или редакционных советов многих международных химических журналов.

В институте продолжают исследовательскую деятельность многие работники старшего поколения, однако все возрастает роль ученых среднего и младшего поколения (доктора наук О. Пугович, П. Трапенциерис, В. Каусс, В. Лусис, А. Краузе, А. Йиргенсонс, Э. Абеле, Э. Суна, Н. Сьяксте, М. Дамброва и др.).

Лаборатория ЦНС-активных соединений (Dr. chem. И. Каусс) ведет целенаправленный поиск и изучение соединений неконкурирующего действия, которые аллостерически регулируют функции метаболитных глутаматных рецепторов (mGluR) ЦНС. Цель исследования – разработка новых терапевтических средств для лечения таких прогрессирующих неврологических заболеваний как болезни Альцгеймера и Паркинсона.

Лаборатория органической химии (рук. лаб., Dr. chem. П. Трапенциерис) занимается теоретическими исследованиями и разработкой синтетических методов в различных областях органической химии. Основное направление теоретических исследований по асимметрическому синтезу ведется в классах неприродных аминокислот, в том числе различных гетероциклических систем (азиридинов, оксазиридинов, 1,2-оксазинов, пирролов, индолов). Разработаны новые методы синтеза индолов и азиридинов и ведутся исследования по их функционализации. Практические исследования в области гидразинкарбоновых кислот ведутся с целью изыскания новых циклических и линейных бетаиновых систем – аналогов природных бетаинов карнитина и γ -бутиробетаина, пригодных в качестве средств для сердечно-сосудистых заболеваний.

Лаборатория анализа биологически активных соединений (Dr. chem. Антра Дривина) создана в 1996 г. Главным направлением работы лаборатории являются исследования устойчивости готовых лекарственных форм, а также активных веществ с целью получения данных для регистрации препаратов в соответствии с требованиями EDQM (European Directorate of the Quality of Medicines). Лаборатория занимается также разработкой и проверкой необходимых новых аналитических методик для достижения вышеизложенной цели. Для обеспечения надежности и достоверности полученных результатов в лаборатории внедрена система управления качеством в соответствии со стандартом EN ISO/IEC 17025.

Лаборатория карбофункциональных соединений (Dr. habil. chem. И. Калвиньш) занимается целенаправленной разработкой новых противоопухолевых средств на основе ингибиторов гистон-деацетилазы, хит-шок протеина и других белков, вовлеченных в злокачественную трансформацию. Сотрудниками лаборатории найден новый класс комплексирующих тяжелые металлы и цинк соединений на основе производных азиридинов, которые проявляют высокую специфическую активность в отношении опухолей поджелудочной железы, и разрабатывается в качестве нового лекарства. Синтезированный под руководством Dr. chem. Э. Ложа противоопухолевый препарат РДХ-1 находится на II стадии клинического исследования в США и ЕС. В лаборатории разрабатываются новые методы синтеза гетероциклических соединений, в том числе энантио-мерночистых синтонов синтеза лекарственных препаратов.

Под руководством академика АН Латвии И. Калвиньша осуществляется также государственная программа по созданию лекарств и новые лекарства и средства биокоррекции.

В последнее время после возвращения Э. Лиепиньша из-за границы (где он работал у лауреата Нобелевской премии К. Вютриха и его последователей) в повседневную работу ЯМР внедрены корреляционные методы (2D-HSQC, 2D-TOCSY, 2D-NOESY, 2D-ROESY и др.), что позволило существенно улучшить точность корреляции сигналов ЯМР. Приобретение институтом новых ЯМР-спектрометров (400 и 600 МГц, с криодатчиком) позволило осуществить анализ спектров небольших фрагментов протеинов и применить ЯМР для определения пространственной структуры этих природных соединений в их естественной среде – водных средах. В качестве примеров можно привести уже установленные структуры протеина WIF (156 аминокислот) и ингибитора энзимов – протеина WFIKKN человека. Тем самым осуществлен новый шаг в изучении механизма синтезированных в ИОС потенциальных медицинских препаратов на молекулярном уровне. Новые возможности раскрыты для анализа смесей и поиска биомаркеров методом ЯМР. Цикл исследований Э. Лиепиньша по установлению пространственного строения белков в водных средах методом многомерного ЯМР назван среди 10 лучших научных работ, выполненных в Латвии за 2006 год – такой перечень традиционно составляется Латвийской академией наук.

По прежнему издается журнал "Химия гетероциклических соединений" (главный редактор – академик Э. Лукевиц) (другое периодическое издание института – "Экспериментальная и клиническая фармакотерапия" прекратило свое существование в начале 90-х гг.). Сократилось число изданных сотрудниками института научных монографий и в какой-то мере научных статей. Существенная часть научных результатов патентуется совместно с зарубежными партнерами. Число патентов с именами сотрудников института растет с каждым годом.

Институт продолжает быть местом проведения международных научных форумов, наиболее ярким из которых был организованный в 2004 г. III симпозиум "*Balticum Organicum Syntheticum*" (BOS-2004). Начиная с 1998 г. институтом регулярно (раз в 2 года) проводятся международные Вальденовские симпозиумы по органической химии.

Посаженный перед зданием института в 1984 г. дуб, привезенный из родного хутора родоначальника стереохимии П. Вальдена в Видземе, растет. В исследовательскую работу включается молодое поколение ученых-химиков, воспитанное в Риге и совершенствовавшееся в научных центрах зарубежом.

Обширен список молодых ученых, получивших звания доктора наук в последнее десятилетие за границей: Д. Антипова (Прага, Чехословакия), М. Дамброва (Упсала, Швеция), А. Амолинш (Берн, Швейцария), А. Соболев (Вагенинген, Нидерланды), И. Лиепиня (Гданьск, Польша), А. Дривиня (Чиба, Япония), Р. Земрибо (Миссисипи, США), Ю. Фотинс (Синсинати, США), А. Вятер (Галле, Германия), В. Вятер (Галле, Германия), Р. Жалубовскис (Стокгольм, Швеция). Полезный заграничный опыт после защиты диссертации получили: А. Йиргенсонс (Перуджа, Италия), Р. Земрибо (Боземана, США; Седертелье, Швеция); В. Озола

(Вюрцбург и Бонн, Германия), Б. Туровска (Орхус, Дания) М. Каткевич (Киото, Япония), Л. Игнатович (Сендаи и Ханно, Япония), А. Гутцайт (Тайпей, Тайвань). Их опыт сейчас способствует осуществлению сложных разработок на современном уровне.

С другой стороны, ряд бывших сотрудников института покинул Латвию; работают в университетах, фирмах и научных учреждениях США, Канады, Израиля, Швеции, Великобритании, России, Белоруссии и других стран Э. Купче, Ю. Гольдберг, Б. Симхович, Р. Жук, В. Голендер, В. Глезер, О. Даугулис, В. Геворгян, Н. Ерчак, Л. Байдер и др. Некоторые из них, достигшие успехов в науке и создании принципиально новых методов исследования (например, Э. Купче в фирме "Varian" по разработке спектрометра ЯМР на 1000 МГц, премия Лаукиена 2006 г. за создание новой методологии ускоренного получения мультидименсионных спектров ЯМР), продолжают поддерживать связь с институтом.

Вступление Латвии в Европейский Союз в 2004 г. привело к изменению политики государства в области науки. Это вселяет надежды на расширение научных исследований и на осуществление инновационных процессов, что являлось особенностью ИОС уже с самого начала его существования. Перед институтом раскрылись новые перспективы развития, возрождения традиций и подходов, целенаправленного поиска новых лекарственных препаратов, заложенных основателем института С. А. Гиллером. Возможность создания оригинальных медицинских препаратов и развитие фундаментальной науки в малой стране – тема особая, учитывая все возрастающую глобализацию и конкуренцию мирового рынка.

Однако, на наш взгляд, кооперирование и создание определенного статуса благоприятия международной научной общественностью, поддержка собственным государством местных разработок может обеспечить в малых странах более равномерное международное распределение научного труда (в том числе в области органической химии). Обсуждаются модели приватизации прикладного сектора института при сохранении академической составляющей, разрабатывающей проблемы фундаментальной органической химии, в том числе химии гетероциклов. Тенденции последнего времени позволяют надеяться на успешное развитие Института органического синтеза и в будущем, на сохранение тех химических традиций, которые более 125 лет присущи Латвии.

Молодое поколение – залог будущего, и в настоящее время для него в Риге созданы условия работы в институте, оснащенном современной аппаратурой базой. В число государственных приоритетных направлений науки Латвии на 2006–2009 гг. Кабинетом Министров Латвийской Республики включены и исследования по фармацевтике и биомедицине (генные технологии, синтез новых лекарственных веществ).

Основные книги и научные сборники Института

1. *Вопросы использования пентозансодержащего сырья*, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1958, 521 с.
2. *Циклические β -дикетоны*, Сб. статей под ред. Г. Ванага, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1961, 374 с.
3. Я. П. Страдынь, *Полярография органических нитросоединений*, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1961, 165 с.
4. М. В. Шиманская, В. А. Славинская, *Аналитическое определение фурфурола*, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1961, 184 с.
5. Л. Н. Алексеева, *Антибактериальные препараты – производные 5-нитрофурана*, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1963, 219 с.
6. Л. В. Крузметра, *Нитрофурановые препараты в борьбе со стафилококковой инфекцией*, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1964, 119 с.
7. Э. Я. Лукевиц, М. Г. Воронков, *Гидросилилирование, гидрогермилирование и гидростанирование*, Рига, Изд-во АН ЛатвССР, 1964, 370 с.
8. С. Н. Борисов, М. Г. Воронков, Э. Я. Лукевиц, *Кремнеэлементоорганические соединения*, Ленинград, Химия, 1966, 541 с.
9. E. Lukevits, M. G. Voronkov, *Organic Insertion Reactions of Group IV Elements*, N. Y., Consultants Bureau, 1966, 413 p.
10. С. Н. Борисов, М. Г. Воронков, Э. Я. Лукевиц, *Кремнеорганические производные фосфора и серы*, Ленинград, Химия, 1968, 292 с.
11. S. N. Borisov, M. G. Voronkov, E. Ya. Lukevits, *Organosilicon Heteropolymers and Heterocompounds*, N. Y., Plenum Press, 1970, 543 p.
12. V. Egerts, Y. Stradiņš, M. Shimanska, *Analysis of 5-nitrofurans Derivatives*, London, Ann Arbor, 1970, 167 p.
13. А. Я. Фогель, *Охрана изобретений в области химии*, Рига, Зинатне, 1970, 360 с.
14. S. N. Borisov, M. G. Voronkov, E. Ya. Lukevits, *Organosilicon Derivatives of Phosphorus and Sulfur*, N. Y., London, Plenum Press, 1971, 333 p.
15. *Гетерогенный катализ в реакциях получения и превращения гетероциклических соединений*. Сб. статей под ред. С. А. Гиллера и М. В. Шиманской, Рига, Зинатне, 1971, 259 с.
16. Э. Я. Грен, *Регуляторные механизмы репликации РНК-содержащих бактериофагов*, Рига, Зинатне, 1974, 231 с.
17. Я. Ф. Фрейманис, *Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов*, Рига, Зинатне, 1974, 274 с.
18. С. Г. Майрановский, Я. П. Страдынь, В. Д. Безуглый, *Полярография в органической химии*, Ленинград, Химия, 1975, 352 с.
19. M. G. Voronkov, G. I. Zelchan, E. Ya. Lukevitz, *Silizium und Leben*, Berlin: Akad. Verlag, 1975, 370 S.
20. *Каталитический синтез и превращения гетероциклических соединений: Гетерогенный катализ*, Рига, Зинатне, 1976, 247 с.
21. О. Я. Нейланд, Я. П. Страдынь, Э. А. Силиньш и др., *Строение и таутомерные превращения β -дикарбонильных соединений*, Рига, Зинатне, 1977, 448 с.
22. *Полярография. Проблемы и перспективы*, под ред. Я. П. Страдыня и С. Г. Майрановского, Рига, Зинатне, 1977, 412 с.
23. А. К. Белоусова, Н. И. Блохин, В. И. Борисов и др., *Химиотерапия злокачественных опухолей*, М., Медицина, 1977, 318 с.
24. М. Г. Воронков, Г. И. Зелчан, Э. Я. Лукевиц, *Кремний и жизнь*, Рига, Зинатне, 1978, 562 с.
25. *Успехи химии фурана*, под ред. Э. Лукевица, Рига, Зинатне, 1978, 291 с.
26. J. Freimanis, *Progress and Some Prospects in Charge – Transfer – Complex Chemistry*, 1978, Wroclaw Technical Univ., Wroclaw, 1978, 79 p.
27. Г. И. Чипенс, Л. К. Полевая, Н. И. Веретенникова, А. Ю. Крикис, *Структура и функции низкомолекулярных пептидов*, Рига, Зинатне, 1980, 327 с.

28. Organic Sulfur Chemistry, R. Kh. Freidlina, A. Skorova (Eds.), Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1981, 230 p.
29. А. А. Андерсон, *Газовая хроматография аминосоединений*, Рига, Зинатне, 1982, 369 с.
30. А. А. Зидермане, *Фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей*, Рига, Зинатне, 1982, 174 с.
31. Г. В. Никифорович, С. Г. Галактионов, Г. И. Чипенс, *Конформации пептидных биорегуляторов*, М., Медицина, 1983, 190 с.
32. А. Б. Розенблит, В. Е. Голендер, *Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств*, Рига, Зинатне, 1983, 338 с.
33. V. E. Golender, A. B. Rozenblit, *Logical and Combinatorial Algorithms for Drugs*. Letchworth: Research Studies Press Ltd., N. Y., etc.: John Willey Sons Inc., 1983, 289 p.
34. А. А. Андерсон, *Жидкостная хроматография аминосоединений*, Рига, Зинатне, 1984, 291 с.
35. В. Е. Клуша, *Пептиды – регуляторы функций мозга*, Рига, Зинатне, 1984, 179 с.
36. К. Д. Плещитый, М. Ю. Лидак, *Витамин А и синтетические ретиноиды в иммунологии и онкологии*, Рига, Зинатне, 1984, 126 с.
37. Э. Я. Лукевиц, З. Я. Зелмене, *Биологическая активность соединений кремния. Указатель литературы 1976–1982 гг.*, Рига, 1984, 301 с.
38. Я. Ф. Фрейманис, *Органические соединения с внутримолекулярным переносом заряда*, Рига, Зинатне, 1985, 185 с.
39. Э. Я. Лукевиц, А. Е. Заблочкая, *Сильный метод синтеза нуклеозидов*, Рига, Зинатне, 1985, 438 с.
40. М. В. Шиманская, Ж. Г. Юсковец, В. В. Стонкус, В. А. Славинская, Д. Р. Крейле, А. А. Авотс, *Контактные реакции фурановых соединений*, Рига, Зинатне, 1985, 301 с.
41. *Кремнийорганические производные аминоспиртов. Физико-химические исследования*, под ред. Э. Я. Лукевица, Рига, Зинатне, 1987, 231 с.
42. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, А. К. Страутиня, Д. Э. Силе, Д. Р. Крейле, А. Ю. Крикис, *Модифицированные аминокислоты и пептиды на их основе*, Рига, Зинатне, 1987, 278 с.
43. В. Д. Шатц, О. В. Сахартова, *Высокоэффективная жидкостная хроматография. Основные теории. Методология. Применение в лекарственной химии*, Рига, Зинатне, 1988, 390 с.
44. Ю. Ш. Гольдберг, *Избранные главы межфазного катализа*, Рига, Зинатне, 1989, 554 с.
45. E. Lukevics, O. Pudova, R. Sturkovich, *Molecular Structure of Organosilicon Compounds*, Chichester, Ellis Horwood Ltd., 1989, 359 p.
46. Э. Я. Лукевиц, Т. К. Гар, Л. М. Игнатович, В. Ф. Миронов, *Биологическая активность соединений германия*, Рига, Зинатне, 1990, 191 с.
47. М. В. Шиманская, Л. Я. Лейтис, Р. А. Сколмейстере, И. Г. Иовель, Л. О. Голендер, *Ванадиевые катализаторы окисления гетероциклических соединений*, под ред. М. В. Шиманской, Рига, Зинатне, 1990, 256 с.
48. Г. И. Чипенс, В. А. Славинская, А. К. Страутиня, Д. Э. Силе, Э. Х. Корчагова, О. М. Галкин, *Структура и действие ингибиторов цинксодержащих ферментов – кининазы II и энкефалиназы*, Рига, Зинатне, 1990, 238 с.
49. Г. И. Чипенс, Н. И. Веретенникова, Р. Э. Вегнер, Л. Е. Гниломедова, Г. Ф. Розенталь, *Структурные основы действия пептидных и белковых иммунорегуляторов*, Рига, Зинатне, 1990, 326 с.
50. *Central and Peripheral Peptidergic Regulation*, V. Kluša (Ed.-in-Chief). Riga, Institute of Organic Synthesis, 1991, 159 pp.
51. *Ftorafur, An Antitumor Drug*, Riga, 1979, 358 p.
52. *Ftorafur. Proceedings of the International Symposium*, Riga, Zinātne, 1985, 292 p.
53. E. Lukevics, A. Zablocka, *Nucleoside Synthesis. Organosilicon Methods*. Chichester, Ellis Horwood, 1991, 496 p.
54. Э. Лукевиц, Л. Игнатович, *Гетероциклы на мировом рынке лекарственных средств*, Рига, Инст. орг. синтеза, 1992, 40 с.
55. В. Б. Пухнаревич, Э. Лукевиц, Л. И. Копылова, М. Г. Воронков, *Перспективы гидросилилирования*, Рига, 1992, 383 с.
56. J. Freimanis, *Studies in Prostanoid Chemistry*, Riga, OSI, 1992, 72 p. (in Latvian).
57. J. Freimanis, *Organoclays and Some their Applications: a Milestone Review*, Riga, OSI, 2000, 96 p.

Некоторые публикации о проблематике и развитии ИОС

1. С. А. Гиллер, Конструирование лекарств, в кн. *Наука и человечество, 1968, Международный ежегодник – доступно и точно о главном в мировой науке*, Москва, 1968, с. 368–383.
2. С. А. Гиллер, *Из истории становления и развития научной деятельности Института органического синтеза*, Изв. АН ЛатвССР, 1971, № 3, с. 80–87.
3. *Ордена Трудового Красного Знамени Институт органического синтеза. 1957–1969*, Рига, Зинатне, 1970, 159 с.
4. *Ордена Трудового Красного Знамени Институт органического синтеза. 1957–1969*, Рига, Зинатне, 1972, 152 с.
5. *Хронологический и систематический указатель трудов: Институт органического синтеза АН ЛатвССР, 1957–1971*, Рига, 1974, 397 с.
6. *Ордена Трудового Красного Знамени Институт органического синтеза, 1957–1976*, Рига, Зинатне, 1977, 176 с.
7. *Academy of Sciences of the Latvian SSR Institute of Organic Synthesis. Basic and Applied Research. Институт органического синтеза АН ЛатвССР. Научная деятельность и прикладные результаты*, 1980, 107 с.
8. С. А. Гиллер, *Жизнь и научная деятельность*, под ред. Я. Страдыня, Рига, Зинатне, 1982, 391 с.
9. *Gustavs Vanags dzīvē un darbā (Жизнь и творчество Густава Ванага)*, Рига, Зинатне, 1969, 408 с. (на лат. яз.).
10. *Ордена Трудового Красного Знамени Институт органического синтеза. 1957–1981*, Рига, Зинатне, 1982, 238 с.
11. Я. Страдынь, *История создания фторафура*. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия, 1983, вып. 12, с. 5–10.
12. *Институт органического синтеза, библиография (указатели литературы)*, Издавались ежегодно с 1984 по 2004 гг.
13. *Akadēmiķis Solomons Hillers. Biobibliogrāfija*, Rīga, 1967. 129 lpp.
14. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Gunārs Čipēns. Biobibliogrāfija*, Rīga: Latvijas akadēmiskā bibliotēka (LAB), 1993. 195 lpp.
15. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Gunārs Duburs. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 1994. 218 lpp.
16. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Jānis Freimanis. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 1995. 200 lpp.
17. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Elmārs Grēns. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 1995, 119 lpp.
18. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Edmunds Lukevics. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 1997, 293 lpp.
19. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Edmunds Lukevics. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 2001, 383 lpp.
20. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķe profesore Vija Zaiga Kluša. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 2005, 231 lpp.
21. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Jānis Stradiņš. Biobibliogrāfija*, Rīga: LAB, 1993. 304 lpp.
22. *Latvijas Zinātņu akadēmijas akadēmiķis Jānis Stradiņš. Biobibliogrāfija*, II, Rīga: LAB, 2004. 464 lpp.
23. *Ордена Трудового Красного Знамени Институт органического синтеза, 1957–1987*, Рига, Зинатне, 1987, 408 с.
24. Я. Страдынь, М. Шиманская, *Академия наук Латвийской ССР и становление химического научно-производственного комплекса в Олайне*, Изв. АН ЛатвССР, 1988, № 11, с. 36–44.
25. Я. Страдынь, *Густав Ванаг и развитие органической химии в Латвии*, ХГС, 1992, 711–717.

26. Я. Страдынь, *Новые именные реакции в химии гетероциклических соединений*, ХГС, 1981, 1412–1424.
27. Г. И. Чипенс, А. Э. Скорова, *Основные результаты деятельности Научного Совета ГКНТ "Химия и технология органических соединений серы" за 1960–1980 годы*, Изв. АН ЛатвССР, № 12, 107–114 (1981).
28. *Памяти Соломона Ароновича Гиллера*, ХГС, 1976, 3–26 (с полной библиографией научных трудов С. А. Гиллера)
29. Я. Страдынь, А. Андерсон, Л. Лейте, *Жизненный путь и научная деятельность профессора М. В. Шиманской (1922–1995)*, ХГС, 1995, 1704–1709.
30. J. Stradiņš, R. Valters, V. Ādamsone, *Margeris Līdaka (1928–2003), a Latvian chemist: in memoriam*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Sect. B, 2003, Vol. 57, No. 5, p. 197–198.
31. *No Grindeļa līdz mūsdienām*. J. Stradins (Ed.), Rīga, Nordik. (*От Гринделя до современности*, под ред. Я. Страдыня, Рига, Нордик, 1996, 360 с., на лат. яз.). (Наряду с очерками историко-химического характера подробно освещена деятельность Института органического синтеза в 1957–1987 гг., основоположников института С. А. Гиллера, Г. Ванага, М. В. Шиманской, предыстория и пути становления фирмы "Гриндекс").
32. *Latvian Institute of Organic Synthesis. Administrative structure and research activities*, Rīga, 1994, 63 pp.
33. *Latvian Institute of Organic Synthesis. Administrative structure and research activities*, Rīga, 1997, 78 pp.
34. *Gustavs Vanags un organiskā ķīmija Latvijā (Густав Ванагс и органическая химия в Латвии)*, Рига, ПИС, 2005, 212 с. (на лат. яз.).
35. Я. Страдынь, *Вехи биографии и научной деятельности академика С. А. Гиллера*, ХГС, 2005, 21–30.
36. Я. Страдынь, *У истоков журнала "Химия гетероциклических соединений"*, ХГС, 2005, 15–20.