

УДК 681.2: 57

© Е. А. Пермяков, А. А. Фрейдин

## РАЗВИТИЕ БИОЛОГИЧЕСКОГО ПРИБОРОСТРОЕНИЯ В РОССИИ

Рассматривается положение в отечественном научном приборостроении, сложившееся за последнее десятилетие, конкретно в биологическом приборостроении. Приводятся примеры последних разработок Института биологического приборостроения РАН. Дается анализ перспектив развития отрасли.

### ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Биологическое приборостроение является важной частью научного приборостроения, призванной прежде всего обеспечивать приборами и оборудованием исследования в области биологических наук (физико-химическая биология, молекулярная биология, биофизика, биохимия, клеточная биология и др.). Хорошо известно, что в настоящее время эти области науки приобрели ведущее значение для развития Человечества. Сегодня развитые государства мира большую часть средств, идущих на развитие науки, направляют преимущественно на развитие биологии и медицины — наук, определяющих здоровье и безопасность людей.

Очевидно, что успешное развитие биологических наук немыслимо без надлежащего приборного и методического обеспечения. Казалось бы, этот тезис в своей очевидности граничит с банальностью. Всегда отсутствие приборов и методов блокировало развитие науки, а появление принципиально новых приборов и методов обеспечивало и обеспечивает прорывы в различных областях наук, в том числе и биологических. К сожалению, у ряда отечественных ученых бытует мнение, что "настоящим" делом является только фундаментальная наука, а методы и приборы играют лишь вспомогательную роль и обеспечивать развитие отечественного приборостроения — это не задача для фундаментальной науки. Более того, в ряде случаев высказывается еще более удивительное утверждение, что развивать приборостроение в России, даже в рамках Российской академии наук для обеспечения ее нужд, вообще не имеет смысла: все возникающие научные задачи можно решить с помощью закупки приборов и оборудования, производимых за рубежом. "Это, конечно, дорого, но ведь "наши" все равно такого не сделают, да и с дизайном у нас слабовато, не говоря обо всем прочем...".

На наш взгляд, это в лучшем случае — глубокое заблуждение, способное серьезно осложнить развитие отечественной науки. Только один пример: поскольку исследования в области биологии и медицины имеют непосредственное отношение к национальной безопасности нашей страны [1], для сохранения независимости отечественных научных исследований от политической позиции зарубежных стран по отношению к нашей стране Россия должна научиться обеспечивать себя практически полностью реактивами и препаратами, приборами и оборудованием для проведения разработок хотя бы в этой области. С этой точки зрения сохранение, поддержка и развитие академической приборостроительной базы в широком смысле этого слова — одна из серьезных и принципиальных стратегических задач сохранения и развития Российской академии наук. В рамках этой задачи скрыта еще одна горячая проблема — обеспечение кадрами, жизненно важная не только для приборостроения, но и для всей российской науки. Эта тема заслуживает отдельного серьезного рассмотрения и выходит за рамки данной статьи.

Как известно, последние десять лет российская наука, в том числе и биологическая, переживала глубокий кризис, определяющийся прежде всего совершенно недостаточным финансированием и как следствие этого массовым оттоком наиболее способных научных кадров как за границу, так и в другие виды деятельности. Потеря активных и квалифицированных специалистов в связи с мизерной оплатой труда, отсутствие средств на приобретение расходных материалов для текущей работы, моральное и физическое старение основных средств, в том числе приборов и оборудования, составляют фон, на котором в течение этих десяти лет старалась выжить фундаментальная наука. Несмотря на эти крайне неблагоприятные условия, за счет усилий президиума РАН приборостроительные организации (в том числе и биологиче-

ское приборостроение) в структуре РАН все же сохранились, смогли выжить и даже добиться определенных позитивных результатов. Цель этой статьи — подвести некоторые итоги развития биологического приборостроения в России за последние 10 лет и попытаться наметить пути его развития в ближайшие годы. В то же время эта статья не претендует на абсолютную полноту изложения сложившейся ситуации, а лишь старается уловить некоторые общие тенденции развития биологического приборостроения в последние годы.

### ФИНАНСОВО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ

В настоящее время ситуация на рынке продукции научного приборостроения выглядит примерно следующим образом. Существует несколько десятков различных отечественных фирм — посредников, занимающихся сбытом отечественного и зарубежного оборудования и приборов, в том числе из стран СНГ и стран Восточной Европы. Кроме того, практически все ведущие приборостроительные фирмы мира имеют свои представительства в России. Отечественные производители научных приборов и оборудования в основном представлены мелкими фирмами, образованными специалистами приборостроительных организаций и предприятий военно-промышленного комплекса (в ряде случаев при этих организациях). Естественно, что эти фирмы, имея незначительные оборотные средства, ориентированы на разработку и мелкосерийное производство относительно несложной и не слишком дорогой продукции, в основном предназначенной для медицинских лабораторий. Типичный пример такой продукции — амплификаторы для проведения PCR-реакций.

Крупные российские приборостроительные предприятия почти не представлены на приборном рынке. Они не имеют собственных средств на разработку и изготовление серьезной и дорогостоящей техники впрок и не могут позволить себе работать "на склад", ожидая, пока появится покупатель. При теперешнем уровне финансирования фундаментальной и прикладной науки, несмотря на крайнюю потребность обновления приборной базы, давно устаревшей морально и физически, реальный платежеспособный спрос со стороны основных потребителей дорогостоящих научных приборов и установок — научно-исследовательских институтов просто отсутствует. Как правило, объем грантов, получаемых конкретными учеными, весьма ограничен (в особенности грантов РФФИ) и поэтому они в лучшем случае приобретают мелкую лабораторную технику (рН-метры, магнитные мешалки и другое достаточно рутинное оборудование). При появлении средств, позволяющих приобрести достаточно

серьезное оборудование (в лучшем случае один-два прибора) ученые, ограниченные сроками исполнения грантов, по сути дела вынуждены закупать импортную технику, даже если это не оговорено условиями финансирования. Они не могут позволить себе ждать шесть-восемь месяцев, пока отечественный изготовитель сделает прибор, не говоря уже о том, что они просто не в состоянии финансировать разработки. В результате возникает ситуация, целиком относящаяся к виртуальным мирам научной фантастики, — средства на разработку и изготовление прибора могут появиться только после его продажи. При отсутствии реального спроса (а он, как уже отмечалось, заведомо отсутствует) использование банковского кредита даже при решении чрезвычайно непростого вопроса о гарантиях чревато полным финансовым крахом предприятия. В итоге — ниша серьезного научного приборостроения, к сожалению, практически целиком отдана зарубежным фирмам. Привлечение инвесторов по сути дела — это задача, лежащая в том же порочном круге: чтобы заинтересовать инвестора и получить столь нужные средства, необходимо иметь серьезный задел, который можно сделать, только уже имея эти средства. Поэтому сегодня появление инвестора — чрезвычайно редкий и счастливый случай, связанный с производством высококачественной и заведомо более дешевой по себестоимости продукции, ориентированной на экспорт и позволяющей партнеру получить достаточно серьезную прибыль. Практически полная невозможность создания собственной инфраструктуры оперативного обслуживания проданных приборов за рубежом и мощный потенциал зарубежных приборостроительных фирм уменьшают вероятность такого события многократно. Тем не менее при отсутствии протекционистской политики со стороны государства и отсутствии отечественного платежеспособного спроса экспорт продукции, теоретически все же возможный для приборостроителей России, остается по сути дела почти единственной возможностью получения серьезных средств для дальнейшего развития. Эта позиция во многом определяет направленность конкретной политики разработок отечественных приборостроительных организаций.

Понимая необходимость обеспечения фундаментальной и прикладной науки необходимыми приборами и оборудованием, Министерство промышленности, науки и технологий РФ создало Программу "Научное приборостроение", проводя на конкурсной основе тендеры на разработку научных приборов. К сожалению, в рамках средств, выделяемых на эту Программу, можно профинансировать крайне ограниченное количество разработок и просто невозможно хотя бы удержать "на плаву" российское научное приборостроение. Российская академия наук создала свою Программу

по научному приборостроению, позволяющую академическим приборостроителям создавать приборы и оборудование по заявкам институтов РАН для обеспечения наиболее актуальных и перспективных исследований. Программа, безусловно, принципиально важна и для институтов РАН, и для минимальной поддержки приборостроительных организаций РАН, но объем этого финансирования чрезвычайно ограничен. Учитывая, что институтам РАН необходимы не только уникальные приборы и установки, но и практически полное обновление рутинных лабораторных приборов и техники, очевидно, что проблема приборного обеспечения институтов и развития потенциала научного приборостроения в Академии требует кардинального решения. К сожалению, при общем увеличении финансирования РАН в 2001 г. финансирование по Программе научного приборостроения уменьшено, так что в лучшем случае дает возможность разработки и изготовления порядка 5–7 опытных образцов приборов в год.

Таким образом, заведомо очевидно, что при сохранении теперешней ситуации без серьезных и целенаправленных мер со стороны и государства, и Российской академии наук перспективы научного приборостроения и обеспечения ученых приборами для фундаментальных и прикладных исследований выглядят малоутешительно. Тем не ме-

нее приборостроительные организации, пытаясь выжить в сегодняшних очень сложных экономических условиях, стремятся, вопреки всему, создавать конкурентоспособную технику и обеспечивать возможность ее серийного выпуска.

### ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ

Эта область биологического приборостроения развивалась последние десять лет, пожалуй, наиболее интенсивно. Это определяется прежде всего тем, что приборы и оборудование для биотехнологических процессов оказались наиболее востребованы в среднем и мелком бизнесе — при производстве лекарственных соединений, пищевых добавок, средств защиты растений и т.д. Было понятно, что по мере развития этой области деятельности произойдет переход от техники лабораторного уровня к более крупному и сложному оборудованию пилотного и производственного уровней, и этот процесс учитывался направленностью разработок.

В Институте биологического приборостроения РАН (ИБП РАН) в рамках Программы "Научное приборостроение" Министерства промышленности, науки и технологии создан принципиально новый прибор для исследований в области биотехнологии — установка "Каскад" с компьютерным управле-



Рис. 1. Установка "Каскад", разработанная ИБП РАН

нием. Установка обеспечивает проведение фундаментальных и прикладных исследований, связанных с культивированием микроорганизмов в условиях фиксации и периодического воспроизводства выбранных стадий микробиологического процесса, локализованных в мини-ферментерах, работающих в условиях циклической смены культуральной жидкости. Установка "Каскад" может быть использована для проведения научно-исследовательских работ в области фундаментальной и прикладной микробиологии по биохимии, физиологии, селекции, деструкции и экспрессии микроорганизмов, по межклеточным взаимодействиям и устойчивости экосистем, а также для создания новых биологически активных препаратов и оптимизации технологий их производства.

На рис. 1 приведена фотография общего вида установки "Каскад". Прибор состоит из десяти маленьких ферментеров (объемом от 20 до 200 мл), соединенных трубками с клапанами, управляемыми компьютером. В каждый из ферментеров возможно введение трех датчиков (рН, температура,  $O_2$  или для других параметров). Часть содержимого каждого из ферментеров периодически перекачивается в соседний ферментер по заданной программе. Это приводит к тому, что в каждом из ферментеров микробная культура находится на своей стадии развития, что позволяет иметь одновременно десять равноотстоящих точек на кривой роста исследуемого микроорганизма. С помощью специального стерилизуемого устройства можно производить независимый отбор проб из каждого

из ферментеров. Компьютерная программа позволяет измерять и подробно изучать любую фазу кривой роста, а также исследовать влияние на нее условий культивирования, что дает возможность изучать и оптимизировать различные биотехнологические процессы.

Учитывая развивающиеся потребности спроса, в ИБП РАН создается новое поколение ферментационного оборудования, физические условия проведения процессов в котором задаются с учетом физиологических особенностей используемых микроорганизмов, ферментационной среды и способа получения продукта. На основе нового способа перемешивания культуральной среды создана управляемая компьютером установка "Пневмолюкс", позволяющая работать с уплотненной биомассой. В установке возможно проведение биотехнологических процессов при загрузке биореактора на 90 % (в отличие от обычного заполнения на 60–70 %); обеспечена активная аэрация и перемешивание ферментационной среды без образования пены, а также асептические условия при длительной непрерывной работе установки. В установке можно проводить как аэробные, так и анаэробные процессы.

В ИБП РАН разработано и производится модульное биотехнологическое оборудование серии "Ока-01" (рис. 2), отвечающее самым современным требованиям опытно-экспериментальных исследований в области биотехнологии и промышленного производства биотехнологических продуктов с применением микробиологических технологий.

Концепция, которая последовательно реализо-



Рис. 2. Модульное биотехнологическое оборудование разработки ИБП РАН

вана при выборе принципов построения и состава модулей, — это возможность осуществления длительных, непрерывных, многостадийных биотехнологических процессов. Следуя этой концепции, все стадии технологических процессов, а также агрегаты и устройства для их осуществления оптимизированы на достижение поставленной цели и допускают возможность гибкого программирования различных многостадийных процессов. Впервые в мировой практике создано гибкое модульное биотехнологическое оборудование, позволяющее производить в непрерывном режиме широкий спектр биотехнологических продуктов, причем переход с выпуска одного продукта к другому осуществляется по программе под управлением компьютера.

Модульное построение биотехнологических агрегатов и систем управления, а также их новый принцип действия, позволяют не только быстро менять рецептуру производимых продуктов, но и обеспечивают масштабирование создаваемых производств от опытно-экспериментального до промышленного уровня.

Предлагаемый комплект биотехнологического оборудования был использован для разработки новейших высокопродуктивных непрерывных технологий производства биопродуктов. В состав базового комплекта модульного биотехнологического оборудования серии "Ока-01" входят: модуль для приготовления питательной среды, модуль стерилизационный, модуль ферментационный и модуль интерактивного управления.

Модуль для приготовления питательной среды предназначен для приготовления питательных сред из растительного сырья с последующим разделением полученной суспензии на жидкую и твердую фракции и представляет собой набор унифицированного оборудования для автоматизированного непрерывного производства питательных сред с заданными параметрами по концентрации, соотношению компонентов, рН и температуре.

Модуль стерилизационный (МС) предназначен для стерилизации насыщенным водяным паром ферментационного оборудования, питательных сред и титранта, воздуха и отходящих газов, а также для обеспечения асептических условий работы всех устройств базового модуля.

Модуль ферментационный предназначен для выращивания гетеротрофных микроорганизмов в периодическом или проточном режимах культивирования, проведения процессов биосинтеза и биокатализа веществ. В состав модуля входит ферментер для проведения микробиологических процессов в асептических условиях. Ферментер снабжен турбинной мешалкой, обеспечивающей гомогенное перемешивание культивационной среды с фиксированным пенообразованием и щадящим воздействием на биомассу и твердые вклю-

чения, например носители уплотненной биомассы или сорбционные материалы. Ферментер работает при коэффициенте загрузки 0.8–0.9, что позволяет увеличить выход продукта.

Модуль интерактивного управления предназначен для автоматического управления всеми устройствами и агрегатами, а также для измерения и регистрации текущих параметров процесса по рН, температуре, растворенному кислороду и оборотам мешалки. В состав модуля входят следующие устройства. Блоки питания, обеспечивающие стабилизированное питание электронных приборов. Контроллер, обеспечивающий прохождение и обработку аналоговых и дискретных сигналов, ввод и обработку сигналов с датчиков, вычисление и выдачу на исполнительные устройства значений регулирующих воздействий; модуль формирует программно-временную последовательность команд для управления клапанами и осуществляет обмен информацией с пультом оперативного управления и компьютером верхнего уровня. Компьютер, обеспечивающий интерактивное программное управление многостадийными процессами.

Ряд агрегатов и приборов, входящих в состав модульного биотехнологического оборудования серии "Ока-01", могут использоваться самостоятельно и иметь широкое применение. К ним относятся: парогенератор непрерывного действия, автоклав, паростерилизуемый разъем и прибор интерактивного управления многостадийным процессом.

В ИБП РАН разработан оригинальный метод измерения и стабилизации массы культуральной жидкости в ферментере АНКУМ-3. Метод опирается на опыт разработок института в области микрокалориметрии и основан на постоянстве теплоемкости жидкости [2]. Новый измеряемый параметр, инкремент мощности в нагревателе в стационарных условиях нагрева реактора, не зависит от теплового шума, вносимого перемешивающим устройством, потоков жидкости, химических и физических взаимодействий веществ в реакторе. Разработанный метод позволяет поддерживать постоянство культуральной жидкости в реакторе емкостью 3 литра с точностью до 10 г.

Таким образом, в ИБП РАН разработан и производится широкий набор приборов и оборудования для биотехнологии как лабораторного, так и пилотного и производственного уровней.

## СПЕКТРАЛЬНЫЕ ПРИБОРЫ

Спектральные приборы для биологических исследований в России разрабатываются и выпускаются несколькими организациями, но в весьма ограниченных масштабах. Объективная потребность институтов РАН в этих приборах, к сожалению, не подкреплена платежеспособным спросом, весьма высока — спектральная техника широко ис-

пользуется в биологических, химических и физических исследованиях. Как неоднократно упоминалось, приборный парк институтов весьма устарел, и в ряде случаев невозможен даже дорогостоящий ремонт импортной техники, так как приборы давно сняты с производства и запасные части просто не производятся. Многие биологические лаборатории были оснащены спектрофотометрами типа Specord (производство фирмы Карл Цейс, ГДР), и один из вынужденных выходов из сложившейся ситуации, используемый в ряде институтов РАН, — модернизация этих приборов пятнадцати–двадцатилетнего возраста [3]. Ясно, что институтам необходимо обновление приборного парка спектральной техники для стандартных, во многом рутинных исследовательских целей. При этом стоимость отечественной техники должна быть ниже зарубежной при сохранении всех потребительских свойств приборов, что по сути дела и определяет задачи приборостроителей.

Спектрофотометры для ультрафиолетовой и видимой областей спектра — наиболее распространенные спектральные приборы, используемые в биологии, — выпускает ЛОМО. Спектрофотометр СФ-56 работает в диапазоне 190–1100 нм и управляется при помощи специализированной микроЭВМ или внешним персональным компьютером. СФ-121, полуавтоматический биохимический анализатор, может быть использован также как спектрофотометр общего назначения в диапазоне от 190 до 750 нм. Новейшей разработкой ЛОМО является компактный, однолучевой быстродействующий спектрофотометр СФ-2000. За счет использования многоэлементного фотоприемника на базе ПЗС-линейки обеспечена быстрая и качественная регистрация спектров в диапазоне от 190 до 1100 нм за 4 секунды.

ИБП РАН выпускает более сложный двухлучевой, двухволновой спектрофотометр, предназначенный для исследований в области биологии.

Спектрофлуориметр для измерения спектров люминесценции и возбуждения люминесценции в ультрафиолетовой и видимой областях спектра (200–800 нм) С-42 выпускает ЛОМО. Источником возбуждения в нем служит ксеноновая лампа, управление осуществляется персональным компьютером.

Для инфракрасной области спектра 4200–400 см<sup>-1</sup> ЛОМО выпускает двухлучевой автоматизированный спектрофотометр ИКС-40.

Недавно, в рамках программы "Научное приборостроение" Ассоциацией приборостроительных организаций "Академприбор" РАН разработан оптический спектрополяриметр для исследования нестационарных химических, биологических и биотехнологических процессов. Прибор работает в диапазоне длин волн от 200 до 800 нм.

Фирмой Люмекс выпускается Флюорат-02 — базовый прибор для флуориметрии, фотометрии и

хемилюминетрии, который можно частично использовать в биологических исследованиях.

К сожалению, в настоящее время в России не выпускаются спектрометры ЯМР и ЭПР, пригодные для проведения высококачественных работ на биологических объектах.

Таким образом, перечисление того небольшого количества спектральных приборов, которые выпускаются в настоящее время в России, показывает, что эта область биологического приборостроения развита в нашей стране явно недостаточно.

### СКАНИРУЮЩИЕ И ТИТРАЦИОННЫЕ КАЛОРИМЕТРЫ

Дифференциальные сканирующие микрокалориметры, промышленное производство которых впервые началось в СССР, продолжают разрабатываться в России, хотя в связи с переездом их основных разработчиков в США и с созданием ими новых и усилением за их счет конкурирующих фирм эти разработки существенно замедлились.

Дифференциальный сканирующий микрокалориметр ДАСМ-4М производства ИБП РАН, предназначенный для изучения фазовых переходов в биополимерах, был в последние годы модернизирован: управление прибором и сбор данных происходит с использованием персонального компьютера, создано новое программное обеспечение прибора, модернизирована система создания давления в измерительных ячейках. Несмотря на эти модернизации, назрело проведение более серьезных изменений этого все еще отличного по параметрам прибора.

В последние годы в ИБП РАН был разработан изотермический титрационный микрокалориметр, предназначенный для измерения тепловых эффектов взаимодействия различных биологически активных соединений друг с другом. Прибор отличается высокой чувствительностью (10 нВт) при очень малом объеме капиллярных измерительных ячеек (порядка 80–160 микролитров), а также оригинальным способом размешивания раствора в измерительных ячейках за счет быстрых колебаний иглы шприца с титрантом [4].

### ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И ХРОМАТОГРАФИИ БИОПОЛИМЕРОВ

Оборудование для традиционного электрофореза выпускается в России несколькими организациями и частными фирмами. В последнее время в биологических исследованиях получил широкое распространение капиллярный электрофорез. В рамках программы "Научное приборостроение" Институтом аналитического приборостроения РАН разработан унифицированный комплекс приборов высокоэффективного капиллярного элек-

трофореза "Нанофор", который можно с успехом применять для биологических исследований. Прибор комплекса "Нанофор-03" с лазериндуцированным флуоресцентным (ЛИФ) детектором, с возбуждением флуоресценции в ближней инфракрасной области способен обеспечить сверхчувствительный анализ смеси в режиме детектирования одиночных молекул. Прибор "Нанофор-02" с ЛИФ-детектором планируется развить в автоматический прибор для генотипирования и секвенирования ДНК, крайне необходимый для современной биологии и медицины. Как видно из приведенных данных, благодаря усилиям коллектива Института аналитического приборостроения РАН эта область приборостроения находится в России на достаточно высоком, современном уровне.

Другое, крайне актуальное для современной биологии направление — высокоэффективная жидкостная хроматография — развивается в России совершенно недостаточно. В настоящее время в России не выпускается высокоэффективных жидкостных хроматографов с параметрами, удовлетворяющими современных исследователей-биологов. В то же время в Институте аналитического приборостроения РАН имеются все возможности для создания такого прибора. То же относится и к хромато-масс-спектрометрам для биологических исследований, которые также пока не выпускаются в России, но относятся к приборам крайне нужным для современных биологических исследований. Особенно нужны для биологии времяпролетные масс-спектрометры с ионизацией за счет электрораспыления.

#### **ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

В последние годы активно развивались разработки приборов и оборудования для проведения генетического анализа. К такого рода оборудованию относится оборудование для проведения и анализа результатов ПЦР-реакции: оборудование для пробоподготовки, термоциклер для амплификации следовых количеств ДНК, прибор для проведения электрофореза и оборудование для считывания электрофореграмм и компьютерного анализа результатов. Термоциклеры в настоящее время выпускаются несколькими частными фирмами и среди них есть очень удачные экземпляры. Все остальное оборудование можно тоже найти в России, хотя полный комплекс такого оборудования пока не выпускает никто.

Разрабатываются и выпускаются диагностические системы на основе ДНК-биочипов. Одной из таких разработок является, например, разработка в рамках программы "Научное приборостроение", проведенная ВНИИ сельскохозяйственной био-

технологии. Под биочипом понимают устройство, представляющее собой специальную подложку с ковалентно присоединенными к ее поверхности в определенных участках фрагментов молекул ДНК с известной последовательностью.

#### **ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В свое время Россия лидировала в разработке и выпуске приборов и оборудования для клеточных исследований и микрохирургии клеток. В России и сейчас разрабатываются и выпускаются приборы и оборудование для клеточных исследований, причем эти приборы предназначены не только для фундаментальной науки, но и для чисто практических задач, включая, например, экстракорпоральное оплодотворение, когда зачатие и первые этапы развития зародыша человека происходят в пробирке. Если учитывать демографическую ситуацию в нашей стране (порядка 25% супружеских пар бесплодна) и широко распространившиеся в последнее десятилетие в медицине методики экстракорпорального оплодотворения и другие методы лечения бесплодия, понятно, что потребность в технике подобного рода для медицины (даже без учета потребностей ветеринарии и селекционного животноводства) объективно существует. Стоимость импортной техники для этих работ по ряду объективных причин весьма высока. ИБП РАН модернизировал и выпускает набор приборов для клеточной микрохирургии, полностью обеспечивающий всю необходимую технологию клеточной микрохирургии. Набор включает в себя следующие приборы и инструменты. Прибор для вытягивания кончиков микропипеток; прибор для заточки кончиков микропипеток; микрокузницу для изготовления под микроскопом из стеклянных заготовок различных микроинструментов (игл, крючков, пипеток, скальпелей, зондов), необходимых для микрохирургических и микроэлектродных исследований. Механические и пневматические микроманипуляторы для высокоточного плавного редуцируемого перемещения микроинструментов по трем координатам от 0 до 1 мм; позиционер для установки на его столике головок микроманипуляторов и для перемещения по трем взаимно перпендикулярным направлениям; прибор для электрослияния клеток; прибор для разрезания эмбрионов и прибор для замораживания клеток для сверхбыстрого замораживания капель суспензий клеток животных и растений, а также сбора замороженных капель-гранул в контейнер для длительного хранения в глубоком холоде. Этот набор тонких инструментов позволяет производить как исследовательские работы в области клеточной биологии, так и практические работы в области репродукции человека и животных.

Кроме того, в ИБП разработаны приборы для поддержания жизнедеятельности клеток, позволяющие производить подачу питательных сред и солевых растворов в камеру с клетками, автоматически поддерживать заданный температурный режим в камере с клетками, насыщать среды газовой смесью  $O_2$ ,  $CO_2$  и  $N_2$  с установленным соотношением и измерять парциальное давления кислорода в растворе. Создана оригинальная система переключения растворов с фронтом химического импульса порядка 1 мс (лучшие импортные системы дают импульс с фронтом порядка 10 мс). Разработан и выпускается усилитель ионных токов, который обеспечивает измерение протекающих через мембрану клетки токов при проведении исследований методом фиксации потенциала на локальном участке мембраны (метод "patch clamp"), а также на всей клетке ("whole cell recording"). Выпускается также  $CO_2$ -инкубатор для культивирования клеток животных, растений и культур микроорганизмов в чашках Петри или медицинских флаконах при заданных условиях газовой фазы.

Из этого перечисления видно, что довольно большой набор приборов для клеточных исследований выпускается и в России, в том числе и для нужд практической медицины, причем качество этих приборов проверено испытаниями во многих исследовательских и лечебных лабораториях.

### **ПРИБОРЫ И ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ РУТИННОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ РАБОТЫ**

К таким приборам относятся, например, автоматические пипетки на разные объемы, лиофильные сушилки, магнитные мешалки, качалки, термостаты, рН-метры, небольшие центрифуги, лабораторные электронные весы и т.д. и т.п. Все эти приборы и оборудование выпускаются в России, и их можно купить во многих торговых фирмах. Разрабатывают их многие организации — как государственные институты и высшие учебные заведения, так и частные фирмы. Благодаря сравнительно низким ценам на такое оборудование, оно находит свой сбыт и в России.

Часть из оборудования такого рода выпускает и ИБП РАН. Хорошо зарекомендовали себя лиофильные сушилки производства ИБП РАН, а также ванны замораживания для замораживания лиофилируемых растворов в колбах, причем работа этого прибора не требует применения жидкого азота или сухого льда. Серийно производятся лабораторные насосы различной производительности, автоматические пипетки, качалки для пробирок и колб с термостатированием и без него, маленькие лабораторные центрифуги (ускорение до 650 g). Недавно в ИБП РАН был разработан компьютерный рН-метр, работающий с любыми типами электродов, спо-

собный измерять рН и концентрации других ионов как в стационарном, так и в кинетическом режиме.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Приведенные сведения показывают, что разработка и производство приборов и оборудования для биологических исследований в России проводятся, хотя и в явно недостаточных масштабах. Можно и должно горячо приветствовать созданную при Министерстве промышленности, науки и технологии Программу "Научное приборостроение", благодаря которой уже разработан целый ряд современных приборов [5], можно надеяться на усиление этой Программы, но стоило бы, по нашему мнению, дополнительно учитывать сегодняшнюю специфику приборостроения.

Ситуация с разработками новых приборов в России выглядит довольно парадоксально: в настоящее время, благодаря доступности высококачественных материалов и комплектующих со всего мира, можно разрабатывать такие приборы, о которых раньше и не мечтали, однако инициативных разработчиков, а главное отечественных потребителей этих приборов становится все меньше. Более того, все меньше становится исследовательских лабораторий, занимающихся развитием экспериментальных методов, включая их идеологию, инструментальное и программное обеспечение, в то время как "чистые" разработчики-прибористы не знают потребностей современной науки и не всегда в состоянии развивать сам экспериментальный метод, занимаясь разработкой соответствующих приборов. Это приводит к тому, что исследователи автоматически пользуются стандартными, всеми принятыми старыми методами исследований, а не пытаются найти свой новый, оригинальный подход, создав новый перспективный метод. При этом не учитывается, что в сегодняшних условиях нашей страны разработка принципиально новых методов исследований — это один из способов не только удержаться на современном международном уровне исследований, но и занять лидирующие позиции в некоторых важных областях исследований. К сожалению, гранты РФФИ ориентированы прежде всего на конкретные результаты исследований и не способствуют развитию методологических направлений работ.

Еще одной сложностью в создании новых приборов в нашей стране является бедность наших исследовательских организаций, неспособных покупать достаточно сложные, дорогие приборы. По этой причине, как уже упоминалось, разработчикам сложных дорогих приборов приходится ориентироваться не на внутрисоветский, а на мировой рынок сбыта приборов, что, с одной стороны, хорошо, так как должно обеспечивать самое высокое качество, уникальность и оригинальность при-



боров, а с другой стороны, плохо, так как заставляет наши небогатые организации разработчиков принимать участие в жесткой конкуренции с очень сильными и богатыми зарубежными фирмами. Далеко не всякая российская фирма способна выдержать такую конкуренцию без сознательной помощи со стороны государства. Более того, при подобном ориентировании на технику, уникальную по мировым стандартам, для приборостроителей теряется отечественный рынок достаточно известных, рутинных приборов. При осмысленной политике государства вполне реально производить известную технику по доступным ценам, которые сегодня диктуются не отечественными, а зарубежными производителями, конкуренция с которыми реально возможна. Пока сохраняется кадровый потенциал приборостроительных организаций, вполне возможно наметить и реализовать четкую последовательность шагов, позволяющую сохранить независимость приборной базы российской науки.

Таким образом, краткое рассмотрение состояния биологического приборостроения в России, сложившегося за последние годы, показывает, что мы все еще обладаем некоторым потенциалом для создания достаточно серьезных научных приборов. В то же время анализ кадрового состава государственных научных организаций, занимающихся биологическим приборостроением, показывает, что в ближайшие годы ситуация может резко измениться в худшую сторону. В большинстве институтов РАН основные работающие сотрудники, способные вести исследования, разработки и обучать молодежь, уже пенсионного и предпенсионного возраста. Большинство способных специалистов среднего возраста, которые могли бы заменить уходящих на пенсию ветеранов, работают за границей или ушли в другие виды деятельности. Более того, и что хуже всего, молодежь по мере

достижения ею достаточно высокого уровня квалификации немедленно уезжает на работу за границу. Если в ближайшие годы не изменить ситуацию и не поднять существенным образом уровень оплаты труда в науке, наше государство лишится как фундаментальной, так и прикладной науки, включая и биологическое приборостроение. Последствия этого нам даже не хочется обсуждать. В связи с этим, мы хотели бы призвать наше Правительство осознать серьезность создавшейся ситуации и принять срочные меры для ее исправления.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Спирин А.С.* Современная биология и биологическая безопасность // Вестник Российской академии наук. 1997. Т. 67, № 7. С. 579–601.
2. *Яшин В.В., Шлектарев В.А., Семенов В.С.* "Вторая жизнь" спектрофотометров // Биофизика. 1999. Т. 44, № 6. С. 1149–1151.
3. *Kotelnikov G.V., Moiseyeva S.P., Kraev V.P.* Calorimetric method for adjusting the mass of culture fluid in a bioreactor // Review of Sci. Instr. 1998. V. 69, N. 5. P. 2137–2140.
4. *Kotelnikov G.V., Moiseeva S.P., Mezhiburd E.V., Kraev V.P.* Method of separating the sensitive volume of calorimetric cells in a differential titration calorimeter // J. Thermal Analysis Calorimetry. 2000. V. 62. P. 39–50.
5. Научное приборостроение 2000: Каталог выставки. Москва, 2000.

*Институт биологического приборостроения РАН, Пушкино*

Материал поступил в редакцию 11.07.2001.

## PROGRESS IN THE RUSSIAN BIOLOGICAL INSTRUMENTATION

**E. A. Permyakov, A. A. Freidin**

*Institute of Biological Instrumentation RAS, Pushchino*

The state of the art of the Russian scientific instrumentation, biological instrumentation in particular, for the last decade is discussed. Some examples of the recent biological instrumentation projects performed at the Institute of Biological Instrumentation RAS are given. The prospects of further development in this field are outlined.