

## **АНТИБИОТИКИ – История далекая и не очень**

*И.Э. Лалаянц, кандидат биологических наук*

Кто бы мог подумать, что талантливый еврейский мальчик-музыкант, отец которого был выходцем из России, а мать немкой, в конечном итоге бросит стезю профессионального пианиста и найдет совершенно иной путь к всемирной славе. Речь идет об Эрнесте Каине, которого мы знаем под его англицированным именем Чейн. Трудно сказать, правы ли те, кто видит судьбу человека в его имени, но в данном случае имя Эрнест, которое переводится как «искренний, правдивый», полностью соответствовало характеру и моральным достоинствам его носителя.

Отец Эрнеста был талантливым химиком, организовавшим в Берлине собственное производство. Чейн ещё в гимназические годы под впечатлением от посещений отцовской лаборатории и фабрики заинтересовался химией. И хотя сын окончил гимназию и университет, родители видели его за роялем. Он стал талантливым концертирующим пианистом, и даже музыкальным критиком берлинской газеты, однако любовь к науке пересилила. В промежутках между концертами и репетициями молодой человек пропадал в лаборатории химической патологии известнейшей берлинской клиники «Шарите» - «Милосердие».

В апреле 1933 г. с приходом к власти нацистов и ростом антисемитских настроений, Эрнест был вынужден покинуть Германию, чтобы больше никогда не возвращаться на родину. Через 6 лет он стал британским подданным. Однако так и не смог устроить переезд в Англию для своей матери и сестры, и после 1942 г. его мать погибла в концентрационном лагере, а сестра пропала без вести.

В Англии, его друг, знаменитый английский биолог Холдейн, устроил его в Кембридж, где в ходе своей работы над диссертацией Эрнест доказал, что нейротоксин змеиного яда является пищеварительным ферментом. Работа сделала ему имя, поэтому в 1935 г. он был приглашен профессором патологии Флори в Оксфорд, чтобы развернуть работу по лизоциму - антибактериальному ферменту, открытого Александером Флемингом еще в 1922 г.

Позднее Чейн предлагает Флори сконцентрироваться на более обещающем пенициллине, открытом тем же А. Флемингом семью годами позже. Сам А. Флеминг был скептически настроен к своему детищу, заявив, что «этим не стоит заниматься». Не только ему, но и более известному биохимику Дж. Рейстрику не удалось выделить достаточно стабильный «экстракт».

Энтузиазм Эрнста заразил Флори, который не мог дождаться проверки действия антибиотика на микробах. Он добился от Рокфеллеровского фонда субсидий для работ над пенициллином, которые начались в 1938 г., в ходе которых Чейн и его коллега Норман Хетли быстро пришли к выводу, что пенициллин – это не фермент, а сравнительно мелкая молекула органического соединения. Небольшие размеры молекулы пенициллина заставили исследователей сделать ошибочные предположения, что будет легко расшифровать его молекулярную структуру и синтезировать. Оба предположения оказались неверны.

Оказалось, что в состав пенициллина входит комплекс из реактивных групп (впоследствии такая структура была названа бета-лактамом), который ранее никогда не обнаруживался в природе и лишь в редких случаях обнаруживается в лабораторных условиях. Эрнст предположил существование подобной структуры в 1943 г., однако лишь в 1949 г. вопрос прояснился благодаря работам по рентгенологической кристаллографии Дороти Ходжкин. Оказалось также, что бета-лактамы трудно синтезировать; хотя этот синтез и был осуществлен в 1957 г., он до сих пор остается слишком дорогостоящим.

Тем временем Чейн и Флори обнаружили, что вместо того, чтобы синтезировать пенициллин, они могут получать его в концентрированном виде с помощью новой методики лиофилизации, при которой раствор пенициллина вначале замораживался, а затем водные пары изгонялись и конденсировались при очень низкой температуре. К маю 1940 г. Чейн и Флори получили неочищенный пенициллин в количествах, достаточных для того, чтобы опробовать его эффект на мышах с инфекционными заболеваниями, которые приводили обычно к летальному исходу.

25 мая 1940 г. под грохот бомб, падающих на улицы Лондона, был завершен первый тест антибактериальной «протекции» пенициллина на мышах. Затем наступил биохимический триумф Чейна, показавшего, что пенициллин имеет структуру беталактама. Оставалось только наладить производство нового чудо-лекарства.

Его чудодейственные свойства были доказаны в том же Оксфорде, в одну из клиник которого 15 октября того же года поступил местный полицейский, жаловавшийся на непроходящую «заеду» в углу рта (ранка была инфицирована

золотистым стафилококком и нагноилась). К середине января инфекция захватила лицо мужчины, шею и перекинулась на руку и легкое. И тогда врачи отважились вколоть бедняге неслыханный до сего момента пенициллин. В течение месяца больной чувствовал себя неплохо: но драгоценные кристаллы, полученные из Оксфорда, кончились, и 15 марта 1941 г. бывший полицейский скончался.

Чейн требовал патентирования пенициллина - опыт его отца доказывал необходимость этой юридической операции. Но Г. Флори и Э. Мелланби не послушались его; последний доказал, что на фоне военных усилий союзников неэтично «закрывать» пенициллин патентными рогатками. Г. Флори, в тайне от Э. Чейна, засобиравшись в Америку в поисках коммерческой помощи в налаживании массового производства продукта.

По другую сторону Атлантики события развивались не менее драматично. Известная фармацевтическая компания «Мерк» из города Рауэй штат Нью-Джерси, спонсировала работы С. Ваксмана из университета Рутгерса, который, начиная с 1939 г, вел работы по изучению «антибиозиса» стрептомицетов. Его первая работа была опубликована 24 августа 1940 г. в авторитетнейшем «Ланцете», выходящем в Лондоне.

Поэтому приезд Г. Флори с готовыми наработками был подобен манне небесной. «Американцы украли пенициллин у британцев!» Это верно лишь отчасти, поскольку Англия вследствие военного истощения ресурсов, не смогла бы быстро наладить промышленное производство антибиотиков, с помощью которых лечили и британских солдат. Недаром же на вручении Нобелевской премии по медицине за 1945 г. говорили, что «Флеминг сделал для победы над фашизмом больше, чем 25 дивизий».

Первое применение пенициллина в США было не менее драматичным, чем в Британии, но, однако, с типичным американским «хэппи эндом». Вместе с Г. Флори за океан отправился Н. Хетли, эксперт-технолог, который своими глазами видел действие пенициллина в Оксфорде.

Весной 1942 г. он уже работал в «Мерке», подсказывая американцам тонкости наработки пенициллина. Технологи «Мерка» ввели к тому времени технологию «глубинных культур» в гигантских ферментах, до чего не додумались в Оксфорде, где работали на поверхностных культурах с их небольшим выходом продукта.

14 февраля 1942 г. на день Св. Валентина внезапно заболела Анна Миллер, молодая 33-летняя жена администратора Йельского университета, мать троих детей. Будучи медсестрой по образованию, она сама лечила четырехлетнего сына от стрептококковой ангины. К празднику мальчик был здоров, но вот у его мамы внезапно случился выкидыш, осложнившийся лихорадкой с высокой температурой. Женщина была доставлена в главный госпиталь Нью-Хейвена в том же штате Нью-Джерси с диагнозом стрептококковый сепсис: в миллилитре ее крови бактериологи насчитали 25 колоний микроба! Но что могли сделать в те дни врачи против грозного сепсиса? Если бы не чудо в лице Дж. Фултона, друга Флори, лежавшего в другой палате, который подхватил какую-то легочную инфекцию, обследуя солдат в Калифорнии.

12 марта лечащий врач рассказал Дж. Фултону о приближающейся кончине Анны, у которой температура 41° держалась уже в течение 11 дней! «А нельзя ли получить лекарство у Флори», - высказал он робкую надежду. Дж. Фултон считал, что он вправе обратиться к другу. В конце концов, именно он помогал ему в 1939 г. получить грант фонда Рокфеллера на 5 тысяч долларов. (Деньги отпускались на исследование бактерицидного действия пенициллина).

Дж. Фултон позвонил в «Мерк», разрешение было получено, и первые дозы пенициллина были посланы в госпиталь Нью-Хейвена. Бесценный груз сопровождала полиция. В 3 часа пополудни Анне сделали первый укол, содержащий фантастическую дозу в 850 единиц, затем еще 3,5 тысячи. К 9 часам следующего утра ее температура стала нормальной! В ноябре 1942 г. «Мерк» провела уже массовые испытания пенициллина на людях, когда получателями антибиотика стали полтысячи людей, пострадавших на пожаре в ночном клубе Бостона.

А в мае 1942 г. Анна Миллер, потерявшая в весе 16 кг, но счастливая и здоровая, выписалась из больницы. В августе свою «крестницу» посетил А. Флеминг, совершавший «турне» по Америке. В 1990 г. ее, 82-летнюю, чествовали в Смитсоновском музее естественных наук в Вашингтоне.

Так начиналась эра антибиотиков. В 1943 г. американцы высадились на Сицилии, где местные мафиози «стырили» у них целый автомобильный конвой с драгоценным пенициллином. В фильме «Старое ружье» французский доктор летом 1944 г. говорит, что скоро придут союзники и с помощью чудодейственных инъекций смогут вылечить всех раненых.

В октябре 1952 г. Дж. Коннор, глава Комиссии по научным исследованиям, завершая давний спор, заявил, что «только злонамеренность или непонимание может привести людей к заявлению о том, что Америка «украдала пенициллин у Британии». Это был счастливый пример англо-американского научного и технического сотрудничества».

Чейн отличался непостоянством и неуживчивостью. Вначале его взаимоотношения с Флори были вполне дружескими: Флори руководил работой, а Чейн вносил в нее свой энтузиазм. Однако после 1941 г. их отношения стали портиться: когда Флори и Хетли поехали в Соединенные Штаты для помощи в изучении и производстве пенициллина, а Чейн остался в Англии. В 1944 г. появились слухи о том, что Нобелевская премия может быть присуждена одному Флемингу или Флемингу и Флори, и это лишало Чейна душевного равновесия.

Однако Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена совместно Чейну, Флемингу и Флори «за открытие пенициллина и его лечебного эффекта при многих инфекционных заболеваниях». На церемонии награждения ученый из Каролинского института Горан Лилиестранд напомнил, что пенициллин оказывает необычайно сильный лечебный эффект при многих серьезных инфекционных заболеваниях, включая общее заражение крови, менингит, газовую гангрену, пневмонию, сифилис, гонорею и многие другие.

В СССР первые образцы пенициллина получили в 1942 году микробиологи З. В. Ермольева и Т. И. Балежина. Зинаида Виссарионовна Ермольева активно участвовала в организации промышленного производства пенициллина. Созданный ею препарат *пенициллин-крустозин ВИЭМ* был получен из штамма гриба вида *Penicillium crustosum*.

Пенициллины длительное время являлись основными антибиотиками, нашедшими широкое применение в клинической практике во всём цивилизованном мире<sup>[9]</sup>. Затем, по мере развития фармакологии, были выделены и синтезированы антибактериальные препараты других групп (тетрациклины, аминогликозиды, макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны и другие). Однако, несмотря на наличие большого разнообразия групп антибактериальных препаратов на современном фармацевтическом рынке, пенициллины по-прежнему занимают достойное место в терапии инфекционных заболеваний

