

Антибиотики и химиотерапия: как все начиналось

Сычѳв Д.А.¹, Герасимова К.В.²

¹ — Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

² — Кафедра общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, г. Москва

Автор, ответственный за переписку:

Сычѳв Дмитрий Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО; тел. +7(495)915-30-04; e-mail: dimasychev@mail.ru

Борьба с инфекциями началась с найденных эмпирически антисептиков. Так австрийский акушер Земмельвейс в 1846 г. предложил обрабатывать руки акушеров хлорной водой, что привело к резкому снижению частоты родовых инфекций. А в 1887 г. англичанин Джозеф Листер предложил использовать карболовую кислоту (раствор фенола) в качестве антисептика для обработки рук хирургов, инструментов и материалов, что также снижало риск периоперационного инфицирования. Однако все эти соединения были токсичны, поэтому могли применяться только местно. Позже начали проводиться работы в которых пытались создать антибактериальные препараты для «системного» применения. В 1896 году Уильям Генри Перкин (1838-1907 гг.) был 18-летним студентом химиком, работавшим на великого Хофмана в Королевском химическом Колледже в Лондоне (Хофман в свою очередь являлся учеником известного немецкого химика Лейбига). Первоначально им была предпринята безуспешная попытка синтезировать хинин — средство для лечения малярии. Так как у него не было знаний об изомерах и стереохимии, он полагал, что если он нагреет кору хинного дерева, то получит хинидин. Неудивительно, что вместо хинина, он получил чѳрную смолу. Но даже после таких неудач, он сохранял оптимизм. Дальнейшие исследования показали, что эта смола содержит порядка 5% удивительного вещества, в последствие названного анилиновым красителем. У этого анилинового красителя были выявлены свойства антисептика, в качестве которого он начал использоваться в клинической практики. Спрос на анилиновый краситель был настолько

велик, что он изначально стоил как платина. Быстрый рост производства значительно снизил его стоимость. И если прогресс в профилактике инфекций, в т.ч. благодаря применению анилинового красителя, имел место быть, то в лечение инфекционных болезней осталось не решѳнной проблемой. Последствия самой тривиальной инфекции могли оказаться фатальными. Так, известный английский поэт Роберт Брук был укушен комарами во время средиземноморского путешествия. Он расчесал укусы и у него начался сепсис, он умер несколько дней спустя в возрасте 28 лет.

Первым эффективным химиотерапевтический агент для лечения инфекций был открыт Паулем Эрлихом (1854-1915 гг.). Это был препарат сальварсан для лечения сифилиса, который в настоящее время уже давно не применяется, однако, его применение в те времена было революцией в лечение данного заболевания. Именно Эрлихом введено понятия химиотерапии, под которым он понимал лечение препаратами, которые «убивают паразитов» без влияния на организм хозяина. Позднее этот термин стал применяться не только в отношении противомикробных и противопаразитарных средств, но и в отношении лекарств для лечения онкологических заболеваний. Эрлихом же вводится понятие фармакодинамики, под которой он понимал процессы взаимодействия лекарства с организмом хозяина. Позднее, понятие фармакодинамика значительно расширилось и в настоящее время в него входит механизм действия, локализация действия и виды действия любых лекарственных средств.

Первым классом антибактериальных препа-

ратов, которые широко стали применяться были сульфонамиды, родоначальником которых был препарат Пронтозил (красный стрептоцид), созданный в 1935 году. Герхард Домагк (1895-1964 гг.) был патологом, работающим на компанию «Baeyer» в Германии. Он изучал фагоцитоз стрептококка в клетках печени. Так же на предприятии, где он работал производились текстильные красители. Пронтозил, изначально был разработан именно в качестве текстильного красителя. В экспериментальных исследованиях Домагку удалось показать, что Пронтозил быстро вылечивал стрептококковую инфекцию у мышей, инфицированных данным микроорганизмом. Есть легенда, что первый из подобных экспериментов был проведён совершенно случайно: кошка, которая жила в лаборатории, опрокинула ёмкость с Пронтозилом в корм для мышей, заражённых стрептококком, которые, на удивление Домагка остались живы. Компания «Baeyer», однако, не была заинтересована в выпуске Пронтозола, не оценив ценности, в т.ч. и коммерческой, экспериментов Домагка. 4 декабря 1935 года дочь Домагка, упала с лестницы и получила открытый перелом руки. У девочки развивается раневая инфекция и через 4 дня после падения у неё развивается клиническая картина заражения крови (стрептококкового сепсиса), смертность от которого в те времена составляла 100%. Домагк решил использовать последний шанс и дал ей Пронтозил, и вскоре девочка полностью выздоровела. Домагк был номинирован на Нобелевскую премию, однако правительство Германии из-за сложной политической обстановки в стране не разрешило ему её получить: в связи с присуждением Нобелевской премии мира в 1935 г. политзаключённому Карлу фон Осецкому, Адольф Гитлер запретил немцам иметь какие-либо отношения с Нобелевским комитетом. Уже после окончания Второй мировой войны, в 1947 г. Домагку вручают диплом Лауреата, но согласно правилам, он так и не смог получить денежное вознаграждение. Сульфаниламиды до 80-х годов XX века оставались широко применяемыми лекарствами, не только для лечения бактериальных, но и протозойных инфекций. В СССР уже в конце 30-х годов XX века в Научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (НИХ-ФИ) разрабатывается целая серия отечественных сульфаниламидов (норсульфазол, сульфадиметоксин, фталазол, сульгин и др.), которые быстро стали доступными в качестве лекарственных средств. В настоящее время, с появлением новых высокоэффективных и безопасных антибиотиков, значение сульфаниламидов для лечения инфекций значительно уменьшилось. Но есть заболевания, при которых именно они являются препаратами первого выбора, например, пневмоцистная пневмония у больных с ВИЧ-инфекцией.

Параллельно с разработкой сульфаниламидов, начинается эра антибиотиков. В 1928 г. английский бактериолог Александр Флеминг обратил внимание, что в случайно «застоявшихся» чашках Петри вокруг колоний плесневого грибка не было роста стрептококков. Обычно, чашки Петри с колониями плесени просто выкидывали, т.к. считали, что чистую бактериальную культуру уже не вырастишь. Есть мнение о неряшливости Флеминга, и он часто «передерживал» чашки Петри и именно благодаря этой черте характера учёного стало возможным выше описанное наблюдение. Флеминг предположил, что вещества, содержащиеся в плесневом грибке, обладают антибактериальным действием. Также есть мнение, что Флеминг просто забывал о своих культурах, т.к. серьёзно увлекался парусным спортом. По просьбе Флеминга, его друг, миколог Ла Туш (за то, что он был крупным специалистом по плесени у него была кличка в научном мире — «Старая плесень») определил, что плесневый грибок, полученный Флемингом был из рода *Penicillium*, но его вид был определён ошибочно. Позже американский микробиолог Том точно определил и вид плесени Флеминга: *Penicillium natatum*, споры которого, как полагают, случайно «залетели» в окно лаборатории Флеминга из микологической лаборатории, находившейся этажом ниже. Это был редкий вид плесневого грибка, который впервые был выделен из гниющего иссопа (полукустарник). Интересно, что иссоп упоминается в Библии в следующем контексте: «Окропи меня иссопом, и буду я чист; омой меня, и буду белее снега» (Псалом 50:9)». Есть мнение, что Флеминг хорошо знал Библию и он процитировал этот Псалом, когда увидел подавление роста бактерий вокруг колонии плесневого грибка. Флеминг был верующим человеком и до конца жизни был уверен, что открытие пенициллина — это «Божий промысел». Итак, Флеминг сразу понял ценность антибактериальных свойств плесени и опубликовал свои догадки в 1929 г. в Британском медицинском журнале. Причём Флеминг показал, что вещество плесневого грибка превосходит по активности и антибактериальному спектру действия открытые Домагком сульфаниламиды. Флеминг не однократно предпринимал более или менее успешные попытки местного применения «культуральной» жидкости в которой рос плесневый грибок. Так он добился полного излечения своего ассистента от гнойного синусита путём промывания пазух носа «культуральной» жидкостью. Но были и не удачи: женщине с раневой инфекцией, которой пришлось ампутировать ногу, Флеминг накладывал на раневую поверхность марли, смоченную «культуральной» жидкостью, однако женщина погибла. У Флеминга не оставалось никаких сомнений, что для эффективного лечения необходимо выделить

чистое «действующее» вещество плесени, что позволит применять его «системно». В течение нескольких лет Флеминг искал химиков, способных справиться с этой задачей. Кроме того, разразившийся в то время финансовый кризис не позволил обеспечивать постоянное финансирование подобных исследований. Часто работа над выделением активного вещества из плесневых грибов велась «на общественных началах» его друзьями-химиками, которые тут же отказывались продолжать исследования при появлении малейших препятствий. Кроме того, по мнению современников, Флеминг не обладал «искусством» продавать свои идеи. Ему даже не удалось убедить в перспективности своих идей своего учителя *Райта*, который отвергал всякие идеи химиотерапии инфекций и был ярким сторонником разработки вакцин как единственному, с его точки зрения, эффективному способу борьбы с инфекциями. Такое положение вещей сохранялось до 1938 года, пока к работе не приступили учёные из Оксфордской группы, ими были австралиец *Г. Флори* и беженец из Германии *Э. Чейн*, которых заинтересовали публикации Флеминга. Флори не просто возглавил работу по получению пенициллина, он «выбил» финансирование в размере 5000 долларов из фонда Рокфеллера. Когда работа началась Флори и Чейн думали, что Флеминг уже умер и были очень удивлены, когда узнали что Флеминг приезжает к ним с визитом. Работа «закипела». Чейн и присоединившийся ещё один химик *Хитли* применив новейший для того времени метод лиофилизации выделили пенициллин в чистом виде. В то время как Флори со своей женой занимались доклиническими, экспериментальными исследованиями пенициллина. К 1940 году они уже продемонстрировали у лабораторных животных высокую эффективность пенициллина, превышающую открытой Доманком сульфаниламид Пронтозил. Однако денег на проведение клинических исследований не было, т.к. Англия вступала в войну с Германией. Были лишь единичные клинические наблюдения эффективности пенициллина, так 12 февраля 1941 г. Флори предпринял первую удачную попытку применения выделенного пенициллина у больного с сепсисом на которого был израсходован весь полученный препарат. Флори и Чейн, опасаясь, что во время военных действий культура плесневого грибка может быть утрачена, пропитали подкладки своих костюмов, жидкостью, содержащую споры, из которых можно было легко получить новые колонии. Но не смотря на сложную политическую обстановку и безденежье, Чейн продолжал эксперименты и открыл бета-лактамную структуру пенициллина. В 1941 г. Флори, взяв с собой Хитли, решил вывести культуру *Penicillium natatum*, что было сделано в тайне от Чейна. Флори имел давние «связи» в США

и по приезду он убеждает *Альфреда Ричардса*, который был председателем Научно-исследовательского медицинского совета США, убедить Правительство США организовать «пенициллиновый проект», который был поручен главным образом компании «Pfizer», что было ключевым моментом в её развитии, который позволил в настоящее время стать крупнейшим фармацевтическим гигантом в мире. Чейн отдал «пенициллиновые» технологии даром. В 1943 г. после публикаций результатов исследований Флори и Чейна, уже упоминавшийся микробиолог, учитель Флеминга Райт, выступил в одной из статей с заявлением, что впервые антибактериальные свойства плесени были описаны его учеником Флемингом, работы которого Флори и Чейн не упоминали. К этому времени в США пенициллин уже производился в промышленных масштабах и поставлялся на фронт, в т.ч. и в СССР по «ленд-лизу». К 1943 г. чистый пенициллин был получен и исследован в доклинических и клинических исследованиях и в СССР группой под руководством *З.В. Ермольевой*, применение которого было разрешено Фармакологическом комитетом страны. Есть легенда, что плесневый грибок для получения отечественного пенициллина был собран Ермольевой со стен одного из бомбоубежищ. Первое клиническое исследование отечественного пенициллина было проведено у бойцов с раневой инфекцией 1-Прибалтийского фронта, результаты которого были признаны успешными. Главный хирург Красной армии *Н.Н. Бурденко* лично разработал рекомендации для военных врачей по применению пенициллина: показания, режим дозирования, длительность лечения и т.д. В 1944 г. Флори приезжал в СССР для того чтобы лучше изучить советский пенициллин и приходит к выводу, что он по активности в 1,5-2 раза превышает американский. Однако даже налаженное промышленное производство отечественного пенициллина не может «покрыть» всех потребностей фронта, поэтому в СССР чаще используется американский пенициллин. Художественное описание разработки и исследования отечественного пенициллина описано *В. Кавериним* в романе «Открытая книга» (1956 г.), который был дважды экранизирован. В 1945 г. Флеминг, Флори и Чейн за своё открытие получают Нобелевскую премию по медицине. Правда, к этому времени авторы пенициллина изрядно испортили отношения другу с другом в праве за наиболее существенный вклад в открытие, обиженным был и Хитли (скончался в 2004 г.), который вообще никак не было поощрён. Может быть поэтому, после Второй мировой войны из всей исследовательской группы пенициллина, лишь Чейн продолжает серьёзные исследования в области поиска новых антибиотиков и открывает следующий их класс — цефалоспорины.

С 1932 г., параллельно с работами по изучению пенициллина, который оказался не активным в отношении микобактерии туберкулёза, шла разработка первого противотуберкулёзного антибиотика группой учёных под руководством *Ваксмана* по поручению Американской ассоциации по борьбе с туберкулёзом. В отличие от открытия пенициллина, открытие стрептомицина в меньшей степени было случайным, а в основе исследования лежал целенаправленный скрининг источников антибиотиков. Это было хорошо спланированное исследование, в основе которого, однако лежало также наблюдение: микобактерии туберкулёза быстро гибнут в почве. Ваксман сделал вывод, что это связано с антагонистическим действием со стороны других бактерий, живущих в почве. Многочисленные и длительные исследования показали (было протестировано не менее 10000 почвенных бактерий), что таким действием обладает бактерия *Streptomyces griseus*, из которой в течение многих лет Ваксман со своей исследовательской группой пытался выделить активное вещество. И только в 1940 г. исследования дали результат: был выделен актиномицин, обладающий мощным антибактериальным действием, однако весьма токсичным. А в 1943 г. по заданию Ваксмана, его ученик *Шатц* выделил и стрептомицин, обладающий активностью по отношению к микобактериям туберкулёза. Следует отметить, что именно Ваксман вводит термин — антибиотик. Прорывом в лечении туберкулёза было открытие изониазида, который был обнаружен в 1952-1953 гг. тремя независимыми группами учёных. Начало применения стрептомицина и изониазида для лечения туберкулёза позволило вылечивать это заболевание, обходясь без травмирующих операций. Изониазид в настоящее время остаётся основным противотуберкулёзным препаратом, который входит в состав практических всех схем лечения этого заболевания, рекомендованных ВОЗ.

Новым подходом к поиску антибактериальных и противоопухолевых препаратов являлись исследования по поиску препаратов, блокирующих синтез нуклеиновых кислот. Это пример создания лекарств с помощью уже описанного подхода, основанного на первоначальном поиске молекулы-мишени и «подбора» к ней препарата как ключа к замку. *Элайон* и *Хитчингс* проводили поиск препаратов, блокирующих синтез нуклеиновых кислот в бактериальной клетке: в 1948 г. был получен препарат диаминопурин, который оказался эффек-

тивным при лейкозе в эксперименте. Однако, организованное клиническое исследование, в которое включались больные с лейкозами, было остановлено из-за высокой токсичности препарата. В 1951 г. эти же авторы разработали ещё один ингибитор синтеза нуклеиновых кислот 6-меркаптопурин, который продемонстрировал меньшую токсичность и высокую для тех времён эффективность: у 30% больных с лейкозами удавалось добиться стойкой ремиссии. А в 1957 г. ими был получен ещё один подобный препарат — азатиоприн. И тот и другой препарат открыли путь к химиотерапии онкологических заболеваний и до сих пор используется для лечения больных в онкогематологической и ревматологической практике. Параллельно авторы вели работу по поиску противомикробных лекарств, блокирующих нуклеиновые кислоты: ими был получен триметоприм, который в сочетании с сульфаниламидами расширял спектр действия препарата и увеличивал его активность не только в отношении бактерий, но и возбудителей протозойных инфекций (малярия). Однако, в настоящее время комбинация триметоприма и сульфаниламида, всем известное под названием Бисептол, применяются редко. И наконец именно эти авторы в 1977 г. получают первый противовирусный препарат, блокирующий репликацию вирусной ДНК, ацикловир, до сих пор остающийся «золотым стандартом» лечения герпетической инфекции. А в 1985 году они получают препарат азидотимидин, блокирующий обратную транскриптазу ВИЧ — это первый противовирусный препарат для лечения ВИЧ-инфекции, который до сих пор входит в состав многих эффективных схем противовирусной терапии ВИЧ-инфекции, значительно увеличивающий продолжительность жизни таких пациентов. За серию подобных «прорывных» работ в области химиотерапии в широком смысле слова, *Элайон* и *Хитчингс* получают Нобелевскую премию в 1988 г.

С середины XX века начинается «бум» антимикробных и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов. К концу XX века было получено около 4000 антибиотиков, около 60 из которых широко используется в клинической практике и в настоящее время. Увлечение антибиотиками и необоснованное их применение привело к большим проблемам в виде формирования резистентности микроорганизмов, однако представить себе современную медицину без этих лекарств в настоящее время не возможно.