

сказано пожелание глубоко проанализировать итоги совещания, разработать план конкретных мероприятий с целью претворения в жизнь пожеланий, высказанных его участниками.

III Всесоюзное совещание по философским вопросам современного естествознания, прошедшее под знаком решений XXVI съезда КПСС, вызвало большой интерес как философов, так и естествоиспытателей различных специальностей и широкой научной общественности нашей страны. Оно содействовало дальнейшему укреплению ленинского союза философов и естествоиспытателей, наглядно показало, что в исследовании философских и социальных проблем в условиях научно-технической революции включаются ученые все большего числа научных центров нашей страны, а общественная и практическая значимость этих исследований существенно возрастает.

В. Н. Игнатьев

НОВЫЕ ИЗДАНИЯ *

В. А. Стеклов, А. Кнезер. *Научная переписка (1901—1925)*. Составители, авторы предисловия, статей: И. И. Маркуш, П. В. Мюрсепп, Т. В. Бырдина. Отв. редактор Е. П. Ожигова. М.: Наука, 1980, 80 с.

Книга серии «Научные биографии» Академии наук СССР содержит впервые публикуемую переписку (22 письма) двух выдающихся ученых — русского математика и механика Владимира Андреевича Стеклова (1864—1926) и немецкого математика Адольфа Кнезера (1862—1930). Охватывая четверть века, переписка освещает переломный период в истории развития математической физики — период строгого математического обоснования классических методов, главным образом метода Фурье, и создания новых методов. В переписке содержатся сведения по истории исследования краевых задач для уравнений с частными производными, об организации научных центров и о научных связях между учеными.

Письмам предпосланы статьи, рассказывающие о жизни и творчестве В. А. Стеклова и А. Кнезера. В приложении к переписке помещена статья А. Кнезера «Памяти Владимира Стеклова», впервые опубликованная в 1929 г.

Фридрих Хунд. *История квантовой теории*. Перевод с немецкого. Под общей редакцией акад. АН БССР М. А. Ельяшевича. Киев: Наукова думка, 1980. 244 с.

Среди исследований, посвященных истории квантовой физики, данная монография занимает особое место. Ее автор — видный немецкий физик-теоретик, активный участник становления квантовой механики.

Основное внимание Ф. Хунд уделяет развитию идей и понятий квантовой физики со свойственными этому процессу трудно-

стями и противоречиями, и в этом — главное достоинство его труда. «Становление квантовой теории в 1920—1927 гг.» пишет автор, — можно считать одним из крупнейших шагов в познании природы, возможно, даже одним из важнейших этапов в истории разума... Быть может, физику можно понять лучше, если знать трудности ее становления» (с. 7).

В книге приводятся ссылки на основную оригинальную литературу, она снабжена именным и предметным указателями.

Л. И. Седов. *Размышления о науке и об ученых*. М.: Наука, 1980. 440 с.

В книге публикуются научные работы, доклады и популярные статьи академика Л. И. Седова. Внимание историков науки привлечет прежде всего раздел «Об ученых», которым открывается книга (статьи, посвященные Копернику, Галилею, Ломоносову, Леви-Чивита, ряду советских ученых). Автор рассматриваются важные теоретические и методологические проблемы построения новых моделей сплошных сред, вопросы гидродинамики. Актуальные проблемы эффективности научных исследований Л. И. Седов связывает с вопросами этики научного творчества («Научная критика и ответственность ученых», «Этика и эффективность в науке» и другие статьи книги). Серия статей, речей и докладов объединена в раздел «О космических полетах», в котором автор нередко обращается к вопросам истории развития космонавтики. Книгу завершает доклад «Космонавтика в борьбе за мир и прогресс культуры человечества», с которым Л. И. Седов выступил на открытии XXIX конгресса Международной астрономической федерации в октябре 1978 г.

* Продолжение см. на стр. 158.

Из истории открытий и изобретений

ИСТОРИЯ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

[К 100-летию со дня рождения Александра Флеминга]

И. И. ТОВАРОВА, А. Н. ШАМИН

Немногие открытия в биологии оказали столь большое влияние на жизнь человечества, как открытие антибиотиков. Нельзя не признать справедливости утверждения, что о прогрессе медицины можно судить только по успехам в лечении болезней. Именно этот критерий ставит имя Александра Флеминга (1881—1955), открытие которого положило начало антибиотической терапии, в один ряд с именами Л. Пастера, П. Эрлиха, Р. Коха, Д. Листера, И. И. Мечникова.

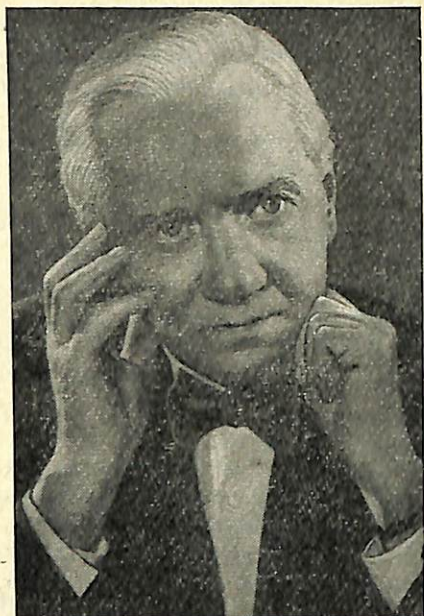
Введение антибиотиков в терапию привело к преобразению всей практической медицины. Результаты имели далеко идущие социальные последствия. Достаточно сослаться на один из показателей, в заметном изменении которого решающую роль сыграло появление антибиотиков: средняя продолжительность жизни человека в отдельных регионах превысила 70 лет. Инфекционные болезни оказались фактически исключенными из перечня безусловных причин смерти человека. В настоящее время люди погибают от рака, сердечно-сосудистых заболеваний и несчастных случаев значительно чаще, чем от пневмонии, заражения крови или перитонита, бывших безусловно смертельными болезнями еще менее полувека тому назад. Одно это открытие А. Флеминга сделало его имя достоянием не только истории науки, но и истории человечества [1].

История открытия пенициллина Флемингом, история исследования антибиотиков, а также ряд факторов, сопутствующих созданию антибиотической промышленности, заслуживают пристального внимания и изучения со стороны историков науки.

Александр Флеминг родился 6 августа 1881 г. в Локфилде, небольшой ферме вблизи Дарвела, в Эршире в Шотландии, учился в Лондонском университете, где освоил не только практическую медицину, но и получил отличную подготовку по физиологии, фармакологии, гигиене, патологии и судебной медицине. Уже в студенческие годы он выделялся пытливым умом, наблюдательностью, феноменальной памятью и скромностью (качеством, отличавшим его всю жизнь и не изменившим ему под бременем всемирного признания, бесчисленных наград и славы).

Окончив университет с золотой медалью в 1908 г., Флеминг поступил в лабораторию известного бактериолога и иммунолога Э. Райта, создателя теории опсопинов, разработанной им совместно с С. Дугласом (1903 г.). Флеминг проработал в лаборатории вместе с Райтом 40 лет и в 1947 г. сменил его на посту директора лаборатории, превратившейся к тому времени в Институт Райта — Флеминга. В 1928—1948 гг. Флеминг одновременно был профессором микробиологии Лондонского университета.

Сотрудничество с Райтом, общение с ним, не всегда легкое для молодого ученого, практика работы в лаборатории, участие в дискуссиях



А. Флеминг

(Флеминг попал к Райту в период наиболее горячих споров между сторонниками клеточной теории иммунитета И. И. Мечникова и гуморальной теории Р. Коха — Э. Беринга — Э. Райта) — все это способствовало формированию оригинальной творческой личности Флеминга.

Флеминг был блестящим экспериментатором, создателем надежных методик. Он обладал также глубокой научной интуицией, которую отличала важная особенность, подкрепленная пониманием происходящей в биологии перестройки ее теоретических основ, она позволила ему с уверенностью оценить будущее своих открытий.

Развитие Флеминга-ученого, формирование его научного мировоззрения в лаборатории Райта очень интересны с точки зрения психологии научного творчества. Под давлением блестящего интеллекта Райта, упорно отрицавшего перспективы химио-

терапии, Флеминг сумел сохранить и развить собственную концепцию, признававшую возможности и химических терапевтических агентов, и естественных защитных сил организма, рекомендуя усиливать естественный иммунитет сочетанием вакцинации и лечения лекарственными препаратами.

Начальный период исследовательской деятельности Флеминга (до 1914 г.) был связан с разработкой проблем, предлагаемых Райтом. Флеминг разрабатывал методики определения опсонинного индекса, модификации реакции Вассермана. Однако уже в эти годы, приобретая опыт в исследовании терапевтического действия химических препаратов (сальварсана), Флеминг убедился в необходимости (вопреки Райту) вести поиск химических антисептиков. С этого времени он никогда не упускал из вида возможность открытия все новых и новых синтетических, но, самое главное, природных веществ, обладающих антисептическим действием. В отличие от Райта Флеминг считал, что организм может обладать более простыми, нежели иммунный, механизмами борьбы с внешней инфекцией.

Начавшаяся мировая война сделала эту проблему остроактуальной. Известные антисептики широко применяли для лечения гнойных ран, однако эффективность такой обработки была очень низка. Райт, Флеминг и другие сотрудники лаборатории организовали полевую лабораторию в Булони во Франции, в непосредственной близости от фронта, и занялись там разработкой новых методов лечения инфицированных ран. Здесь Флеминг создал свою классическую модель «искусственной раны». Он поставил убедительные опыты, показавшие, что имеющиеся антисептики (типа карболовой кислоты) могут быть более или менее эффективны лишь при поверхностном применении в слабых концентрациях. Химическая стерилизация (при внутривенном введении или при обработке глубоких ран или их моделей) уничтожает лейкоциты, не убивая патогенных микробов, а иногда даже стимулируя их размножение. Это был аргумент в пользу воззрений Райта, но Флеминг с еще большей настойчивостью стал искать признаки существования естественных веществ-антисептиков.

Это привело его к первому фундаментальному открытию. В 1921 г. Флеминг обнаружил, что в слизи из полости носа содержится вещество, лизирующее живые патогенные бактерии. Позднее это вещество, названное Флемингом лизоцимом, было обнаружено в яичном белке, а также во многих тканях и жидкостях организма (в слезах, лейкоцитах, селезенке и т. п.). История изучения лизоцима представляет самостоятельный интерес. В 1937 г. лизоцим был выделен в чистом виде Д. Робертсом в лаборатории Г. Флори. Было показано, что это — белок, фермент класса гидролаз. Он стал первым ферментом, для которого методом рентгеноструктурного анализа была установлена трехмерная структура и выявлена связь между строением и механизмом действия. Но это произошло гораздо позднее, в 1965 г. Таким образом, открытие Флеминга стало исходной точкой исследований, из области классической биохимии переместившихся позднее в область наиболее современных направлений молекулярной биологии и биоорганической химии [2].

Однако в 1921—1928 гг. Флеминг интересовался лизоцимом как мощным фактором защиты организма от различных инфекций и как возможным терапевтическим средством. Но вместе с тем сам факт введения ученым наименования «Lysozyme» показывает, что он хотел подчеркнуть его вероятную связь с ферментами, энзимами. В эти годы Флеминг упорно старается превратить лизоцим в оружие борьбы с микробами, доступное лечащим врачам. Ему удалось в ряде случаев показать антибактериальную активность нового вещества, даже добиться некоторых терапевтических результатов. Но выделить лизоцим в чистом виде, а тем более установить его природу Флемингу не удалось: мешало отсутствие серьезной химической, вернее, биохимической подготовки.

Работа с лизоцимом интересна другим — в ней Флеминг накопил опыт обнаружения и изучения антибактериальной активности веществ, которые находятся в составе сложной смеси и практически недоступны для идентификации без специальной, нередко сложнейшей (по тем временам) процедуры очистки. Флеминг же научился обнаруживать эти вещества по следам их биологической активности. Кроме того, это открытие — свидетельство против неоднократно раздававшихся утверждений о случайности открытия пенициллина. Нам кажется более правильным сказать: в лабораторию случайно попала спора пеницилла, но не заметить антимикробного действия этого грибка ученый не мог.

На культуре золотистого стафилококка он обнаружил колонию неизвестной плесени, вокруг которой кокки были растворены, лизированы. Заинтересовавшись этим явлением, Флеминг использовал для изучения антимикробного действия грибка, который он определил как *Penicillium chrysogenum**, методику, уже опробованную при изучении лизоцима. Он засеивал спорами плесени в чашке Петри желобок, перпендикулярно которому полосками высевал различные микроорганизмы. Растворение микроорганизмов свидетельствовало о том, что плесень действует на данный микроорганизм, а длина лизированной полоски давала представление об относительной антимикробной активности по отношению к данному микроорганизму. В результате ему удалось очень быстро установить, что не только живая плесень, но и какое-то выделяемое ею в питательную среду вещество подавляют рост микроорганизмов. Этими экспериментами он быстро установил, что антибактериальная активность этого вещества была очень высока, а также что спектр микроорганизмов, на которые действует это вещество, очень широк (оно убивало до 95% микробов, использованных в эксперименте) [3].

* Позднее было установлено, что Флеминг ошибся, он имел дело со штаммом грибка *Penicillium notatum*, очень близким к *P. chrysogenum*, который также оказался продуцентом пенициллина

Флеминг понял, что он обнаружил явление антибиоза и что новое природное соединение является антибиотиком. Он мгновенно оценил значение сделанного открытия и начал интенсивные исследования пеницилла и выделяемого им вещества. Ему не удалось найти другие плесени, которые выделяли бы антибиотики, но зато он сделал второе открытие чрезвычайной важности: найденное им вещество не было токсичным. Этим оно принципиально отличалось от всех дотоле известных антисептиков. Его можно было вводить в кровяное русло, в брюшную полость, в ткани, орошать им слизистые оболочки — оно не влияло на клетки организма, на форменные элементы крови, лейкоциты и т. п., но убивало, причем в ничтожно малых концентрациях, патогенные микроорганизмы.

Флеминг назвал новое вещество пенициллином. Хотя пенициллин оказался очень нестойким, Флемингу удалось разработать приемы сохранения активности культуральной жидкости. Повторилась история с лизоцимом — помешало отсутствие налаженного сотрудничества с биохимиками — вещество не удалось выделить в чистом виде. Сотрудники Флеминга научились лишь концентрировать питательные среды, содержащие пенициллин, повышая таким образом их антибактериальную активность. Затем они получили полуочищенный препарат, содержащий примеси, исключавшие не только его терапевтическое применение, но и полноценные испытания в качестве лечебного средства. Кроме того, эти препараты были очень нестойки: их антибактериальная активность иногда исчезала за несколько часов.

Первые сообщения о пенициллине, как и сообщения о лизоциме, не привлекли внимания ни микробиологов и биохимиков, ни врачей. Это поразительно, если учесть, что Флеминг дал подробную характеристику вещества — это была программа работ по его выделению и очистке и его комплексному изучению и рекомендации по терапевтическому применению — это была программа для развития антибиотической терапии.

Лишь один человек, известный биохимик Г. Райстрик, заинтересовался сообщениями Флеминга. Это очень показательный, хотя и почти забытый в истории биохимии эпизод. Дело в самом факте эстафеты бактериолог — биохимик. Но важно и другое: Райстрик и его коллеги начали исследования пенициллина в совершенно правильном направлении. Им удалось получить его эфирный раствор, пенициллин удалось вырастить на синтетической среде. Но трудности с очисткой и неустойчивость пенициллина, с одной стороны, с другой — чисто организационные трудности (первая пенициллиновая группа распалась из-за смерти одного из сотрудников и перехода в другое учреждение второго) привели к прекращению этих исследований.

Сам Флеминг продолжал изучение пенициллина. Он мечтал сделать его доступным для практического использования. Правда, на первых порах Флеминг нашел пенициллину своеобразное практическое применение: с его помощью он выделял из смешанных культур микроорганизмов те из них, которые оказались нечувствительными к пенициллину — палочки коклюша и инфлюэнцы. Но одновременно он упорно пытался собрать факты, свидетельствовавшие о терапевтических возможностях открытого им вещества. Он ставил многочисленные опыты по местному применению пенициллина и с трогательным упорством, преодолевая свою скромность, пытался привлечь к пенициллину внимание врачей и химиков.

Однако в начале 30-х годов внимание бактериологов, биохимиков и врачей было отвлечено открытием нового класса фармацевтических препаратов, обладающих исключительным действием. В 1932 г. Г. Домагк открыл, что один из красных красителей, производимых фирмой «Байер», в очень малых концентрациях убивает стрептококки, не дей-

ствуя на лейкоциты*. Домагк назвал это вещество «пронтозилом», и фирма «Байер» после продолжительного и тщательного изучения получила на него патент. Однако во Франции Э. Фурно и его сотрудники показали, что активным началом пронтозила является только одна часть его молекулы — давно известный (и незапатентованный, к радости врачей) *п*-аминосальфаниламид. Началась эра сульфаниламидных препаратов. До настоящего времени продолжается их усовершенствование, и во многих случаях они являются надежными и доступными средствами борьбы со многими заболеваниями. Но Флеминг провел многочисленные сравнительные исследования сульфамидов и своего пенициллина и знал, что пенициллин по многим параметрам превосходит новые лекарства, и прежде всего по антибактериальной активности (действие сульфамидов было в основном бактериостатично: они как бы помогали организму самому справиться с патогенными микробами, предварительно их ослабив). В 1936 г. Флеминг делает еще одну попытку привлечь внимание научного сообщества к пенициллину — он делает доклад на II Международном микробиологическом конгрессе, где демонстрирует свои эксперименты с определением спектра действия и сравнительной активности пенициллина. Но и этот доклад не привел к активизации исследований пенициллина [4].

Однако работы с сульфаниламидами, хотя и отвлекли внимание от пенициллина, оказали и определенное стимулирующее действие на исследования явления антибиоза вообще, они позволили также накопить опыт экспериментирования с химиотерапевтическими веществами и помогли преодолеть еще существовавшее предубеждение против возможностей химиотерапии.

В 1939 г. произошло событие, которое определенным образом повлияло на возрождение интереса к пенициллину и к поискам веществ, ответственных за проявление антагонизма микробов вообще. В США в Рокфеллеровском институте Р. Дюбо с 30-х годов также начал интересоваться веществами микробного происхождения, обладающими антибактериальным действием. В 1939 г. ему удалось выделить из микроорганизма *B. brevis* вещество, названное им тиротрицином. Тиротрицин был выделен в относительно чистом виде и, что самое главное, обладал терапевтическим действием по отношению к ряду инфекционных заболеваний. Флеминг встречался с Дюбо в Нью Йорке на III Международном микробиологическом конгрессе, как раз тогда, когда Дюбо сделал сообщение об этом открытии.

Через несколько дней после закрытия конгресса началась вторая мировая война. Но еще до войны, в середине 30-х годов работами Флеминга, сначала по лизоциму, а затем по пенициллину, заинтересовался Г. Флори. Получив в 1935 г. кафедру патологии в Оксфорде, он начал работать также в Медицинском институте У. Дена. Для руководства отделом биохимии он пригласил Э. Чейна.

В лаборатории Флори чистый лизоцим был выделен в 1937 г., а Э. Чейн установил его ферментативную природу, подтвердив предположения Флеминга. После этого Чейн заинтересовался проблемой антагонизма микробов и в 1939 г. приступил к изучению пенициллина. В институте имелся штамм пенициллина, переданный туда Флемингом для проверки предположения о фаговой природе пенициллина. Это предположение не подтвердилось, но штамм остался в коллекции, и Чейн приступил к работе с ним. Он начал с того, на чем остановился Райстрик, — занялся выделением чистого пенициллина. Было решено, что после этого Флори займется изучением его биологической активности и возможностей клинического применения [5].

* В 1939 г. Г. Домагку за это открытие была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине.

Для выделения пенициллина Чейн использовал новую методику — лиофилизацию — и к 1940 г. накопил первые миллиграммы частично очищенного препарата пенициллина. Уже с частично очищенным препаратом были проведены опыты по определению токсичности. Было показано, что пенициллин совершенно не токсичен. Первые эксперименты Флеминга были подтверждены. В мае 1940 г. были проведены первые эксперименты по определению лечебного эффекта пенициллина на мышах. Оказалось, что пенициллин прекрасно защищал и вылечивал экспериментальных животных от гноеродных инфекций. В 1941 г. были проведены первые попытки использовать пенициллин в клиниках. Эффективность нового препарата стала очевидной, но для его введения в практику необходимо было наладить производство больших масс пенициллина. Это было невозможно сделать в Англии.

В июне 1941 г. Флори выезжал в США, где пытался заинтересовать новым препаратом ученых и промышленников. В результате там удалось наладить работы по поиску новых продуцентов пенициллина, а также по повышению продуктивности имеющихся штаммов [6]. Значение этих работ было очень велико. Практически возникла новая отрасль промышленности — микробиологическая. Создание промышленности антибиотиков было первым шагом к рождению биотехнологии, стало важным элементом современной научно-технической революции.

Необходимо подчеркнуть, что в разработку проблем антибиотиков включились и другие страны, прежде всего Советский Союз. Еще в 30-х годах исследования явления антибиоза проводил Н. А. Красильников. В 1939 г. он обнаружил у актиномицетов антибиотик, названный им микетином. В 1942 г. Г. Ф. Гаузе и М. Г. Бражникова выделили из почвенной бактерии антибиотик грамицидин С.

В 1942—1943 гг. совершенно независимо от работ, проводимых в Англии и США, в трудных условиях военного времени была развернута работа по получению продуцентов пенициллина в отделе биохимии микробов ВИЭМ и в ряде других учреждений под руководством З. В. Ермольевой. В 1942 г. в газобомбоубежище, где была оборудована лаборатория, был выделен штамм пеницилла, который был использован для налаживания производства пенициллина. В 1943 г. различные формы препаратов советского пенициллина были переданы в клиники и госпитали для широкой проверки при лечении инфекций и сепсиса.

Далее последовало открытие все новых антибиотиков. В 1944 г. А. Шатц, Э. Буги и З. А. Ваксман открыли стрептомицин — антибиотик, образуемый лучистым грибом — актиномицетом. Этот антибиотик оказался эффективным при лечении туберкулеза. В 1947 г. Дж. Эрлих и К. Барц открыли хлорамфеникол. Началась новая эра в медицине.

В 1942 г. сведения о пенициллине — новом лечебном препарате необычайной активности — стали достоянием газет. Здесь необходимо отметить один эпизод: после первых публикаций в газетах с сообщением о новом чудодейственном лекарстве Э. Райт опубликовал в прессе письмо, где отметил, что пенициллин был открыт А. Флемингом и что он первым предсказал ему большое будущее.

Сам Флеминг всегда отдавал должное Флори и Чейну, ученым, которые завершили начатое им дело.

Поэтому совершенно справедливым было присуждение А. Флемингу, Г. Флори и Э. Чейну в 1945 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Однако история пенициллина на этом не закончилась.

В 40-х годах сформировались основные направления исследований антибиотиков и определились не совсем обычные условия дальнейшего развития антибиотической промышленности.

Прежде всего антибиотики интересовали химиков. Интересны были и вопросы установления строения этих разнообразнейших и сложных

соединений, и проблемы их синтеза. Это была важная фундаментальная проблема (работы способствовали решению многих теоретических и препаративных задач химии и стали мощным стимулом формирования биоорганической химии) и одновременно важная практическая задача, так как сразу возник вопрос о перспективности промышленного синтеза антибиотиков. Наука должна была подсказать аргументы для принятия важных стратегических решений развития новых отраслей промышленности.

Кроме того, очевидным логическим шагом был интерес к антибиотикам со стороны биохимиков, которые стремились получить ответ на вопрос о механизме их действия.

Но практика использования во все более широких масштабах и все новых и новых антибиотиков поднесла ученым сюрприз: оказалось, что микроорганизмы обладали способностью более или менее быстро адаптироваться к антибиотикам. Поэтому оказалось невозможным решить раз и навсегда вопрос о производстве того или иного антибиотика. Необходимо было постоянно вести поиск новых антибиотиков, новых их продуцентов и постоянно налаживать все новые и новые производства. Эта проблема усложнялась рядом дополнительных обстоятельств, например вопросом о спектрах действия различных антибиотиков, их побочном действии и т. п. Изучение антибиотиков превращалось в сложную комплексную проблему, в разработке которой принимали участие микробиологи, биохимики, химики, врачи, инженеры.

В 40—50-х годах были достигнуты значительные успехи в получении пенициллина методом ферментации. Его препараты нашли широкое применение в клинике. Однако исследования химической структуры пенициллинов и работы по их синтезу развивались значительно медленнее. Интенсивная и целенаправленная работа ряда коллективов ученых в ряде институтов и фирм привела к выяснению к середине 40-х годов β -лактамной природы пенициллина (Р. Б. Вудворд и Э. Эбрахам, Дж. Робинсон, У. Бейкер, Э. Чейн) [7]. Хотя высказывались и иные предположения, β -лактамная природа пенициллина была подтверждена в 1945 г. рентгеноструктурным анализом, проведенным Д. Кроуфут-Ходжкин. Таким образом, было установлено, что основой молекулы пенициллина является бициклическая структура, содержащая сконденсированные β -лактамное и тиазолидиновое кольца с карбоксильной группой в положении C_3 .

В 40-х годах все попытки синтетически получить подобное соединение кончались неудачей. Получить вещество тиазолидин-оксазолонвой природы или хотя бы следы антибиотика не удавалось. Лишь в 1959 г., когда были открыты карбодимиды в качестве мягких реагентов для образования пептидных связей, удалось циклизовать пеницеллат в пенициллин (Д. Шихан и К. Хеннери-Логан) [8].

Работы по синтезу пенициллинов носили в то время скорее познавательный характер. Основой для получения антибиотиков в промышленных масштабах продолжали оставаться методы ферментации. Благодаря селекции штаммов и оптимизации условий культивирования пенициллов выход при ферментации был увеличен в сотни раз. Эта работа продолжается и поныне, она привела к кардинальным изменениям как в процессах ферментации, так и в количестве синтезируемого антибиотика: если в 40-х годах при поверхностном методе культивирования получали около 0,03 г/л пенициллина, то в настоящее время при погруженной ферментации высокоактивные штаммы пеницилла образуют антибиотик в количестве приблизительно 10 г/л.

В конце 40-х годов было обнаружено, что различные штаммы (иногда даже один и тот же штамм) *P. chrysogenum* образуют большое число различных пенициллинов, отличающихся неполярными боковыми цепя-

ми. Образование таких аналогов пенициллина могло быть даже регулируемо добавлением в среду некоторых веществ-предшественников.

Изучение этих аналогов показало, что все природные пенициллины обладают одинаковым ядром, которое представляет собой 6-аминопенициллановую кислоту (6-АПК), связанную с кислотным радикалом амидной связью у C_6 β -лактамного кольца. Среди природных пенициллинов первыми были обнаружены бензил- и *n*-оксибензилпенициллины, затем 2-пентенил-, *n*-амил- и *n*-гептилпенициллины, а также ряд других.

Биосинтетически научились получать различные формы пенициллинов. При этом открытие различных форм пенициллинов привело к появлению нескольких проблем, прежде всего проблемы биосинтеза пенициллинов (различие форм позволило сразу сделать ряд заключений о путях биосинтеза), а также проблемы механизма действия. При этом различие активности отдельных форм пенициллинов логически подвело химиков и биохимиков к гипотезам о путях искусственного повышения активности путем модификаций молекулы. Этот путь уже был испытан в случае синтеза различных сульфаниламидов и увенчался успехом. Естественно, что предположение о возможности получить производные пенициллина, обладающие большей активностью, чем природные формы, должно было привлечь внимание ученых. Кроме того, таким путем можно было рассчитывать получить пенициллины, более удобные для терапевтического использования: для перорального применения, более долго удерживающиеся в организме и т. п.

И действительно, такого рода исследования получили определенное развитие.

В середине 50—60-х годов стало ясно, что пенициллины остаются одной из самых перспективных групп антибиотиков. Они были антибиотиками широкого спектра действия, убивали многие грамположительные микроорганизмы. Устойчивость микроорганизмов к пенициллинам развивалась довольно медленно, аллергические реакции к пенициллинам оказались редкими.

К началу 50-х годов казалось, что история пенициллинов закончилась. Однако именно в эти годы возникли новые направления исследований пенициллинов.

Во-первых, К. Сакагучи и С. Мурао установили, что ядро молекулы пенициллинов (6-АПК) может быть получено из бензилпенициллина или феноксиметилпенициллина путем ферментативного гидролиза амидазой из *R. chrysogenum* [9]. Затем было показано, что подобные амидазы, расщепляющие пенициллины с образованием 6-АПК, широко распространены во многих бактериях, микобактериях и грибах. Одновременно К. Като показал, что 6-АПК можно получить при ферментации *R. chrysogenum*, если в среду не вводить предшественника, ответственного за биосинтез боковой цепи пенициллина [10]. Именно возможность получения 6-АПК открыла перспективы для синтеза различных модифицированных пенициллинов с новыми свойствами — с более широким и разнообразным антибактериальным спектром, более активных, устойчивых и, главное, воздействующих на ряд устойчивых к антибиотикам форм бактерий. В 1958 г. 6-АПК была синтезирована химически Д. Шиханом, а в следующем году была получена Ф. Бачелором в кристаллическом виде — это был одновременно и шаг к полному синтезу пенициллинов [11].

В этот же период, в 1953 г., Э. Эбрахам и Дж. Ньютон открыли новый β -лактамный антибиотик — цефалоспорин С, образуемый *Cephalosporium acremonium* [12]. По биологическому действию он был подобен пенициллину, но менее активен. Зато он был более устойчив к действию β -лактамазы. Подобно одной из разновидностей пенициллинов — пенициллину N цефалоспорин имел в боковой цепи δ -D- α -аминоадипиновую кислоту, при отщеплении которой от молекулы цефалоспорина

образовывалась 7-аминоцефалоспоровая кислота (7-АЦК). Химическая структура цефалоспориона была установлена в 1961 г., а полный синтез осуществлен Р. Вудвордом в 1966 г. [13].

Открытие цефалоспоринов и перспектива получения достаточных количеств 7-АЦК также способствовали развитию нового направления — изысканию полусинтетических производных пенициллинов и цефалоспоринов на основе 6-АПК и 7-АЦК. Эти надежды оправдались — последовал новый «всплеск» работ по пенициллинам, вернее, полусинтетическим их производным и по налаживанию их производства и внедрению в практику. Началась «вторая жизнь» пенициллина.

Первым полусинтетическим производным 6-АПК был метициллин (2,6-диметоксифенилпенициллин), устойчивый к стафилококковой пенициллиназе, но чувствительный к ферментам грамотрицательных бактерий.

Затем были синтезированы оксоциллин и клоксациллин, устойчивые к стафилококковой пенициллиназе и неразрушающиеся в кислой среде, а следовательно, годные для употребления в виде таблеток и порошков. Но первым полусинтетическим пенициллином, получившим широкое практическое терапевтическое применение, был ампициллин. Этот полусинтетический антибиотик (содержащий α -аминогруппу в боковой цепи) был в 4—8 раз активнее бензилпенициллина (против грамотрицательных бактерий). Однако он был активен также и против многих грамположительных бактерий. Главным его преимуществом была именно широта спектра действия. Но он не был особо устойчив к ферментам бактерий. Был синтезирован и использовался и ряд других производных.

Работы по получению производных 6-АПК позволили сделать заключение, что изменения в боковой цепи пенициллинов сильно влияют на антибактериальный спектр и на устойчивость к β -лактамазам различных микроорганизмов. Аналогичная закономерность была отмечена и при изучении замещенных цефалоспоринов. Однако многие серьезные инфекции, вызываемые грамотрицательными микроорганизмами, остаются устойчивыми к действию β -лактамных антибиотиков. Было установлено, что это связано с различиями в активности β -лактамаз различного происхождения, а также с неустойчивостью этих веществ к пенициллиназе стафилококков.

Поэтому продолжалась работа по получению полусинтетических антибиотиков все нового и нового строения. В этом смысле перспективными представляются замещенные цефалоспорины. В частности, они оказались активными против грамотрицательных бактерий, устойчивых к ампициллину, при этом они были более устойчивы к β -лактамазе. Были синтезированы новые цефалоспорины, устойчивые к ряду β -лактамаз и к ферментам стафилококков, например цефамандол и цефуроксим.

Продолжалась и работа по изысканию новых природных антибиотиков пенициллиновой и цефалоспориновой групп. В 1971 г. из некоторых видов стрептомицетов были выделены 7- α -метоксицефалоспорины, обладавшие значительной стабильностью к β -лактамазе. Все эти антибиотики имели δ -D- α -аминоадипиновую кислоту в боковой цепи. Факт, что присутствие 7- α -метоксигруппы в кольце цефалоспориона обусловило повышение активности с сохранением стабильности к β -лактамазам, побудил химиков к синтезу β -лактамных антибиотиков с измененным кольцом.

Первым из этих полусинтетических веществ в медицине нашел применение цефокситин, за которым последовали другие модифицированные антибиотики. Возник термин « β -лактамные антибиотики» — так широк стал круг антибиотических веществ β -лактамной природы, историческим «прародителем» которых был пенициллин, открытый А. Флемингом. Многие β -лактамные антибиотики, используемые в настоящее время в клинике, не образуются микроорганизмами, а получают по-

лусинтетически из 6-АПК, 7-АЦК и т. п. Хотя полный химический синтез никогда не мог соперничать с ферментационным производством и полусинтетическим методом получения антибиотиков, развитие методов полного синтеза β -лактамных антибиотиков привело (помимо подтверждения строения антибиотиков) к открытию путей синтеза аналогов. Это расширило наши знания о взаимосвязи структуры и активности антибиотиков — химия антибиотиков органически влилась в структуру развивающейся биоорганической химии.

В последнее десятилетие интерес к β -лактамным антибиотикам снова возрос. Было обнаружено, что стрептомицеты также обладают способностью к синтезу веществ β -лактамной природы с интересными биологическими свойствами. В 1971 г. был выделен эффективный ингибитор β -лактамазы — клавулановая кислота, образуемая *Streptomyces clavuligerus*. Затем были открыты другие близкие по строению ингибиторы β -лактамаз [14].

В 1976 г. найдено вещество с очень широким спектром действия, устойчивое к большинству β -лактамаз, — тиенамицин. Он образуется одним из стрептомицетов и так же, как клавулановая кислота, при совместном введении с пенициллином предохраняет его от инактивации β -лактамазами. Сходные вещества выделены из других стрептомицетов.

Из грибка *Noctidia* выделено семейство антибиотиков нокардицинов, структурно близких пенициллинам и цефалоспорином. Нокардицины активны против грамотрицательных бактерий, но не действуют на золотистый стафилококк. В настоящее время осуществлен их синтез на основе пенициллина и общий химический синтез, чем окончательно установлена их структура.

В заключение следует отметить, что пенициллины по праву оказались основными антибиотиками среди многочисленных антибиотиков самого различного строения и действия, которые изучают, выделяют и применяют в настоящее время. Пенициллины, их биология и химия, изучены в самых различных аспектах несравненно глубже и полнее всех остальных антибиотиков. На основе этих исследований возникла целая новая развивающаяся область науки об антибиотиках — химия и биохимия β -лактамных антибиотиков.

В Советском Союзе сложилась крупная школа специалистов в области изучения антибиотиков. Большой вклад в развитие исследований этой области внесли З. В. Ермольева, М. М. Шемякин, М. М. Левитов, Г. Ф. Гаузе, М. Н. Колосов, А. С. Хохлов, С. М. Навашин и другие. В СССР возникла мощная промышленность антибиотиков [15, 16, 17].

Ганс Селье в свое время писал: «Одной из наиболее важных вех в истории медицинских исследований, наблюдением, которое, наверное, спасло больше жизней, чем какое бы то ни было другое, было открытие антибиотиков» [18, с. 17; 19]. Однако не надо забывать, что эра антибиотиков началась с открытия А. Флеминга, сначала незамеченного и не оцененного. Но сам Флеминг понимал, что он открыл. Он понимал, что реализовать его открытие можно только совместными усилиями микробиологов, биохимиков и химиков. Он бескорыстно стремился к такому сотрудничеству, которое знаменовало формирование новой комплексной по своей природе экспериментальной биологии. И он дождался торжества своей идеи — использования антибиотиков для сохранения жизни людей.

Литература

1. *Colebrook L. Alexander Fleming, 1881—1955.*— Biogr. Mem. Fellows Roy. Soc., 1956, v. 2, p. 117—127.
2. *Brunel J. Antibiotics from Pasteur to Fleming.*— J. Hist. Med., 1951, v. 6, p. 287—301.
3. *Sokoloff B. The story of penicillin.* Chicago—New York: Ziff-Davis, 1945, 167 p.

4. *Mastres D.* Miracle drug: the inner history of penicillin. London: Eyre and Spottiswood, 1946. 191 p.
5. *Florey H. W., Abraham E. P.* The work on penicillin at Oxford.— *J. Hist. Med.*, 1951, v. 6, p. 302—316.
6. National Academy of Sciences. The Chemistry of penicillin: report on a collaborative investigation by American and British chemists under the joint sponsorship of the Office of Scientific Research and Development and the Medical Research Council. Princeton: Princeton University Press, 1949. 1094 p.
7. *Abraham E. P., Chain E., Baker W., Robinson R.* Penicillin Report № 103, 22 oct. 1943.— In: The chemistry of penicillin. London, 1949, p. 1043; *Woodward R. B.* Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics.— In: Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, 1947, v. 28, p. 167—181.
8. *Sheehan I. C., Henery-Logan K. R.* The total synthesis of penicillin.— *J. Amer. Chem. Soc.*, 1959, v. 81, p. 3089—3094.
9. *Sakaguchi K., Murao S.* A preliminary report on a new enzyme «penicillin-amidase».— *J. Agr. Chem. Soc. Japan.*, 1950, v. 23, p. 411.
10. *Kato K.* Occurrence of penicillin-nucleus in culture broths.— *J. Antibiotics*, 1953, v. 6, p. 130—139; *Kato K.* Further notes on penicillin nucleus.— *J. Antibiotics*, 1953, v. 6, p. 184—185.
11. *Robinson G. N., Batchelor F. R.* Formation of 6-aminopenicillanic acid from penicillin by enzymatic hydrolysis.— *Nature*, 1960, v. 187, p. 236—237.
12. *Newton G. G. F., Abraham E. P.* Isolation of cephalosporin C, a penicillin-like antibiotic containing D- α -aminoadipic acid.— *Biochem. J.*, 1956, v. 62, p. 651—658.
13. *Abraham E. P., Newton G. G. F.* The structure of cephalosporin C.— *Biochem. J.*, 1961, v. 79, p. 377—393; *Woodward R. B., Heusler K., Gostelli J., Naegeli N., Oppolzer W., Ramage R., Ranganathan S., Vorbrüggen H.* The total synthesis of cephalosporin C.— *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, v. 88, p. 852—853.
14. *Maeda K., Takahashi S., Sezaki M., Inuma K., Naganawa H., Kondo S., Ohno M., Umezawa H.* Isolation and structure of a β -lactamase inhibitor from *Streptomyces*.— *J. Antibiotics*, 1977, v. 30, p. 770—772.
15. *Ермольева В. В.* Пенициллин. М., 1946.
16. *Руфанов И. Г., Гращенков Н. И., Сергеев П. Г.* и др. Письмо группы ученых по поводу статьи «Советский пенициллин». Медицинская промышленность СССР, 1950, № 3.
17. *Шемакин М. М., Хохлов А. С., Хохлова Ю. М., Клейнер Е. М.* Пенициллины.— В кн.: Химия антибиотиков.— М.: Изд. Академии наук, 1961.
18. *Навашин С. М., Фомина И. П.* Полусинтетические пенициллины.— М.: Медицина, 1974.
19. *Селье Ганс.* На уровне целого организма.— М.: Мир, 1972.