МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Реферат на тему:

«Открытие антибиотиков»

Подготовила

Студентка группы ТФП-1/1

Лукина Анастасия

Харьков

Применение антимикробных химиопрепаратов имеет почти вековую историю развития. Подавляющее большинство специалистов в области истории медицины связывают появление этого нового направления лечения с именем Пауля Эрлиха (1854-1915) и созданием в его лаборатории нового препарата из ряда арсенобензолив - сальварсана (или "606") для лечения спирохетозы. Запатентованный в 1907 году П. Эрлихом и А. Бергеймом сальварсан продемонстрировал небывалую по тому времени эффективность в лечении сифилиса, а также обнаружил активность при обратном тифе и фрамбезии. Так впервые в клинике появился высокоселективный химиотерапевтический антимикробный препарат. А меньше чем через полвека человечество заговорило уже о антимикробные вещества природного происхождения.

Первые открытия антибиотических структур решительно изменили средства борьбы с инфекционными заболеваниями и стали одной из основных причин демографического взрыва на планете во второй половине прошлого столетия. "Когда появились первые антибиотики, казалось, что произойдет чудо - человечество будет спасено от инфекций, - отмечал в своем выступлении на последней (пятой) международной конференции "Антимикробная терапия" (2002 г.) президент Международного общества химиотерапии профессор Ж.-К. Пешер, - но очень быстро стало понятно, что человек не сможет бороться с микробами, а должен стараться приспосабливаться к сосуществованию с ними ".

В 1945 году «за открытие пенициллина и его терапевтическое действие при лечении различных инфекционных заболеваний" (так записано в решении Нобелевского комитета) Нобелевскую премия присуждена бактериолог Александр Флеминг (1881-1955), биохимику Эрнсту Борису Чейни (1906-1979), а также бактериолог и патологу Хоуард Уолтеру Флори (1898-1968).

Каждый из них сделал много для того, чтобы пенициллин можно было широко применять в лечении различных заболеваний. Но мировая общественность считает, что весомый вклад сделал О.Флеминг.

Открытию пенициллина предшествовала интересная история. Народные наблюдение с древних времен свидетельствовали, что молочница способствовала лучшему заживлению ран. В 1871 году основатель антисептики (предложил как противомикробное средство карболовой кислоты) Джозеф Листер заметил, что в стакане с мочой, где начинает развиваться гриб Penicillium, бактерии становятся неподвижными и быстро погибают. Российский дерматолог О. Г. Полотебнев применял повязки с плесневицей для лечения гнойных ран и сифилитических язв.

В 1877 году Луи Пастер вместе с Жоржем Жубером впервые доказали, что в случае одновременного введения животным некоторых сапрофитов и возбудителя сибирской язвы животные не болели.

Работая врачом во время Первой мировой войны, О. Флеминг применял раствор карболовой кислоты для лечения гнойных ран. Он заметил, что карболовая кислота не только вызывает гибель микроорганизмов, но и разрушает лейкоциты, подавляет регенерацию тканей в ране. Поэтому после войны ученый начал поиск эффективных противомикробных препаратов. Ему удалось открыть противомикробный препарат лизоцим, который он синтезировал из слезы. Препарат проявлял противомикробное действие, но незначительную.

Историки описывают такой интересный факт, который содействовал открытию пенициллина. В отличие от своих коллег-микробиологов Флеминг не мыл чашки Петри после окончания опытов, а хранил их по 2-3 недели, пока на лабораторном столе не наберется их много. После этого он внимательно их рассматривал, анализируя выросло на них за это время. В 1928 году, рассматривая такие чашки Петри, он заметил, что на одной из них начала развиваться редкого вида молочница, которая практически приостановила рост стафилококков. О. Флеминг сказал: "Это интересно". По этой чашки Петри и выражения "Это интересно" началась эра пенициллина. О. Флеминг убедительно доказал, что экстракт из бульона, в котором выращивалась эта молочница, проявлял выраженное противомикробное действие на кокки и дифтерийную палочку, не подавлял функцию лейкоцитов, не был токсичным для животных при введении им даже в высоких дозах. Но выделить пенициллин О. Флеминг не смог. Для этого необходим был талант Е. Б. Чейна и Х. У. Флори, которые сумели разработать методику выделения пенициллина в чистом виде, установить его структуру и начать применять для лечения больных. Это произошло в конце 30-х годов. Особую славу приобрел пенициллин для лечения раненых во время Второй мировой войны.

Открытие антибиотиков имело огромное значение для медицины ХХ в. По влиянию, которое антибиотики обнаружили при лечении инфекционных больных, "British Medical Journal" сравнил открытие их с работами Эйнштейна (Нобелевская премия по физике за 1921 год) и Л. Пастера.

Значительный вклад в развитие учения об антибиотиках сделали зарубежные и украинские ученые: русские - Г. Гаузе, З. Ермолева, С. Навашин, французы - Р. Дюбо, Н. Флипин, Д. Клеменс, украинские - В. Деркач, О. Чорномордик, В. Тульчинська и др.

В январе 1944 года Х. У. Флори приезжал в Москву со штаммами грибов пенициллинового ряда. Профессор З. В. Ермолева продемонстрировала ему пенициллин, который она вместе с Н. П. Белезиною получила из плесневицы вида Penicillium crustosum. Его уже широко применяли в лечении больных и раненых.

На заре эры антибиотиков значительный вклад в учение об антибиотиках сделал украинский ученый, заведующий кафедрой микробиологии Харьковского мединститута, член-корреспондент АМН России В.С.Деркач (1894-1972). Он выполнил серию исследований по изучению механизма действия антибиотиков, предложил для внедрения в медицинскую практику антибиотиков саназин и пионицианин. Но ни З.В.Ермолева, ни В.С.Деркач, к сожалению, не получили Нобелевской премии.

Благодаря разработанным Е.Б. Чейни и Х. У. Флори технологиям пенициллин начали массово выпускать много фармацевтических фирм мира. Одной из первых фирм, которые финансировали исследования по получению пригодных для использования в клинике производных пенициллина, была известна "Бристол-Майерс Сквиб". И сегодня эта фирма занимает ведущее место по производству и внедрению в медицинскую практику новых антибиотиков.

Нобелевских лауреатов, авторов пенициллина, был избран почетным членом многих академий мира. Они активно работали над созданием новых антибиотиков. Так, Х. У. Флори открыл новую группу антибиотиков - цефалоспорины.

Через 6 лет, в 1952-м, Нобелевскую премию "за открытие стрептомицина, первого антибиотика, эффективного против туберкулеза" был присужден американскому ученому украинского происхождения Ваксману Зельману Абрахаму (1888-1973). Американский микробиолог З.А.Ваксман родился в с. Новая Прилука Липовецкого района Винницкой области, а не в г. Прилуках Черниговской области, как указано в некоторых литературных источниках. З.А.Ваксман хорошо усвоил курс начальной школы, блестяще сдал экзамены и был зачислен в Одесской гимназии, которую закончил с аттестатом высокого (пятого) степени. По законам Российской империи, З.А.Ваксман, как еврей, не имел возможности получить высшее образование, поэтому в 1911 году он эмигрировал в Америку, где жили его сестры.

В этом году З.А.Ваксман поступает в сельскохозяйственный колледж в г. Рутгерс, по истечении которого получает степень бакалавра и посвящает свою деятельность научным исследованиям по изучению бактериологии почвы в сельскохозяйственной экспериментальной станции в Нью-Джерси. В 1918 году З.А.Ваксман получает степень доктора в области биохимии в Калифорнийском университете. Позже снова работает в Университете Рутгерс, занимая должности доцента, профессора микробиологии почвы и заведующего кафедрой микробиологии. С 1949 по 1968 год работает директором Института микробиологии при этом университете.

На всех этапах своей деятельности З.А.Ваксман изучает бактериологию и биохимию почвы. Уже в 1915 году выделяет из почвы один из видов актиномицетов - актиномицет грицеус. Продолжая исследования микроорганизмов из почвы в поиске новых антибиотиков, З.А.Ваксман и его сотрудники выделили около 10 тыс. различных микробов из почвы. 1943 оказался наиболее плодотворным, когда штамма актиномицета, который еще в 1915 году описал З.А.Ваксман, выделили активное вещество под названием стрептомицин. Этот антибиотик имел такие положительные свойства:

. Проявлял выраженное противомикробное действие. По спектру противомикробной активности превышал известный в то время пенициллин.

. Имел выраженную противотуберкулезную активность.

Итак З.А.Ваксман и сотрудники впервые в мире открыли новое эффективное средство для лечения туберкулеза.

В лабораторию З.А.Ваксмана поступало много писем с просьбой прислать стрептомицин для лечения больных туберкулезом. Профессор никому не отказывал. Уже в 1949 году З.А.Ваксману удалось наладить массовое производство этого препарата. Поразительное результаты получены при лечении туберкулезного менингита, так называемого военного туберкулеза, свежего легочного туберкулеза.

Во время награждения З.А.Ваксмана член Нобелевского комитета А.Вольгрен с Каролинского института в Стокгольме отметил: "В отличие от открытия пенициллина профессором Александром Флемингом, в значительной мере обусловил случай, получение стрептомицина было результатом длительного систематического труда большой группы ученых ". А.Вольгрен приветствовал З.Ваксмана как "одного из величайших благодетелей человечества".

После получения Нобелевской премии З.А.Ваксман часто выступал с лекциями в разных странах мира, и в том числе в России и Украине. Профессор кафедры фармакологии Киевского медицинского университета Н.М.Дмитриева слушала в Киеве лекцию З.А.Ваксмана. Она рассказала автору этой статьи, что лекция была интересной, лектор всесторонне отвечал на вопросы, с благодарностью вспоминало своей жизни в Украине. Но Советская власть считала нецелесообразным, чтобы З.А.Ваксман выступал с лекциями. Спонсорскую помощь Украине оказывает ныне его сын З.Байрон.

Одним из крупнейших достижений медицинской науки и практики прошлого века является химиотерапия, которая открыла возможности для лечения инфекционных болезней с помощью химических средств.

Основы синтетической химии противомикробных средств заложил выдающийся русский химик Н.Н. Зинин. В 1842 г. ученый открыл способ добывания анилина с нитробензола. Это открытие широко применяли в Германии на предприятиях крупнейшего акционерного общества, которое занималось производством красителей, "И.Г. Фарбениндустри".

Во время его основатели хотели иметь выгоду и от производства новых лекарств. Они пригласили к сотрудничеству талантливого исследователя П. Эрлиха, пообещав предоставить в его распоряжение институт со специальным оборудованием, виварий, сотни анилиновых красителей. П.Ерлих, давно мечтал изобрести "магический шар" против возбудителей инфекционных заболеваний, согласился на это предложение. Тяжелая и изнурительная работа П.Ерлиха и его сотрудников увенчалась большим успехом: были открыты лечебные свойства сальварсана и неосальварсан - первых эффективных препаратов для лечения сифилиса.

Новый этап в развитии химиотерапии связан с поиском веществ, эффективных против кокковой флоры - микробов, вызывающих такие заболевания, как ангина, сепсис, менингит, пневмония, гонорея и т.д..

В 1934 г. трест "И.Г.Фарбениндустри" запатентовал вещество под названием стрептозон, которую синтезировали И.Кларер и Ф.Митч. В микробиологических лабораториях треста интенсивно исследовали противомикробные свойства стрептозону. Руководил этими работами бактериолог и фармаколог профессор Г.Домагк, который работал так же настойчиво и бескорыстно как его соотечественник П.Ерлих. Стрептозон предотвращал гибель мышей, зараженных стрептококком в дозе, превышающей смертельную более чем в 100 раз. Но уже тогда было известно, что изобретена соединение оказывает противомикробное действие лишь в организме мышей. На колонии микроорганизмов в пробирке стрептозон бездействовал. Это свойство стрептозону оставалась тайной.

Драматический случай в семье Г.Домагка окончательно убедил его в том, что он открыл новую "магический шар" против бактерий вида кокков. Его дочь уколола палец швейной иглой и заболела сепсис. В те времена такое заболевание неизбежно заканчивалось смертью. Г.Домагк решил осуществить клинический эксперимент на своей дочери, потому что другого метода спасти ей жизнь он не знал. Она выздоровела через несколько дней, никаких осложнений стрептозон у нее не вызвал. Ученый дал разрешение проверить эффективность нового лекарственного средства в разных немецких и иностранных клиниках. Стрептозон, который до считали обычным красителем, оказался превосходным препаратом для лечения заболеваний, вызванных бактериями.

Экспериментальные исследования стрептозону длились почти три года. Никаких публикаций в научных изданиях о его лечебных свойствах не было. Руководители "И.Г.Фарбениндустри" только в 1935 г. разрешили Г.Домагк напечатать в немецком медицинском журнале небольшую статью под названием "Вклад в химиотерапию бактериальных инфекций". Выдающееся открытие Г.Домагка было должным оценено в 1938 г. Нобелевской премией. Стрептозон открыл новую страницу в борьбе с инфекционными болезнями - сульфаннламидотерапии.

"И.Г.Фарбениндустри" начал производство стрептозону, переименованного в пронтозил. Миллионы больных ждали этого спасительное средство. И устанавливали цены на новые лекарства и монопольно распоряжались их производством руководители "И.Г.Фарбениндустри", которые запатентовали пронтозил. Это спровоцировало возмущение врачей, ученых, общественности разных стран.

Многие ученые придерживались мнения, что противомикробные свойства имеет не весь краситель, а лишь часть его. Если это предположение подтвердится, размышляли химики, то можно будет применять с лечебной целью именно эту часть препарата, поэтому производители пронтозилу потеряют монопольное право на него. Проверить эту догадку взялись ученые всемирно известного Института имени Л. Пастера (Франция). Супруги Трефуель, а также Ф.Нитти и Д.Бове, изучая структуру пронтозилу, установили, что в организме он разлагается, в результате чего выделяются сульфаниламиды, с которыми связана химиотерапевтических активность препарата. А еще в 1908 году студент Венского университета П.Гельмо синтезировал параамінобензолсульфаніламід и опубликовал по этому поводу научную статью. В разных странах мира начали синтезировать параамінобензолсульфаніламід, который вошел в медицинскую практику под названием белого стрептоцида. Для промышленного производства этого препарата времени не существовало преград.

В Советском Союзе это соединение синтезировал во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. С. Орджоникидзе химик М.В.Рубцов - в лаборатории профессора О.Ю.Магидсона. Здесь же синтезированы основные сульфаниламиды (белый стрептоцид, сульфатиазол, норсульфазол, этазол и др..). В 1939 году С.Л.Либов доказал, что сульфатиазол можно применять как местное средство для лечения гнойных ран. Препарат получил широкое применение в медицинской практике. Благодаря сульфаниламидным препаратам тысячи больных смогли быстрее выздороветь.

Поражение или толчок к новым открытиям

Возник вопрос: каков механизм действия этих веществ? Английский бактериолог Д.Вудс изучал влияние различных веществ на противомикробное активность сульфаниламидов. В 1940 году он обнаружил интересный факт: в экстрактах из тканей дрожжей и бактерий и в навозе есть устойчивая к высокой температуре вещество, подавляющее антимикробное действие сульфидина. Однажды, проводя очередной опыт, Д.Вудс добавил к культуре стрептококка, кроме сульфидина, еще парааминобензойную кислоту (ПАБК). Вынув из термостата культуру стрептококка, исследователь обнаружил, что микроорганизмы развивались так, будто в них не добавляли противомикробного средства. Многочисленные повторения опыта подтвердили, что ПАБК препятствовала развитию специфических свойств стрептоцида, сульфидина и других сульфаниламидных препаратов. Выясняя химическую структуру веществ с антисульфаниламидним влиянием, Д.Вудс установил, что они являются ароматическими аминокислотами, подобными белого стрептоцида, которые не вступают с ним в химическую реакцию.

Почти одновременно другой немецкий ученый - П.Филдс - в экспериментальных исследованиях пришел к выводу, что воздействие лекарственного вещества на микроорганизм напоминает процесс угнетения фермента веществом-блокиратором. В 1940 году Д.Вудс и П.Филдс выдвинули гипотезу о том, что ПАБК - нужна вещество для роста микроорганизмов. Сульфаниламиды конкурируют с ПАБК за место в ферментной системе бактерии, поскольку они очень близки по химической структуре к кислоте.

Дальнейшие исследования позволили точнее определить роль ПАБК в росте и размножении микроорганизмов. Оказалось, что для нормального функционирования некоторых бактерий нужна не сама ПАБК, а дигидрофолиевой кислоты. Она синтезируется в бактериях с ПАБК, глутаминовой кислоты и дигидроптерину. Поглощаясь микробной клеткой из питательной среды вместо ПАБК, сульфаниламиды тормозят синтез дигидрофолиевой кислоты и препятствуют тем самым росту и размножению микроорганизмов. В таких условиях защитные силы макроорганизма легко справляются с инфекционным процессом.

Триумф, сопровождавший клиническое применение сульфаниламидных препаратов в первые годы после открытия их лечебных свойств, был омрачен в 1937 году появлением сообщений об осложнениях при лечении больных белым стрептоцидом и другими производными ПАБК. Впоследствии, наряду с открытием новых сульфаниламидов и расширением сферы их клинического применения, было описано много случаев осложнений лечения тем или иным препаратом. Поэтому важным направлением в достижении желаемых результатов от применения сульфаниламидов является разработка новых, более эффективных препаратов. антибиотик ученый сульфаниламидный

В 1955 году был синтезирован препарат сульфапиридазин - белый стрептоцид, в молекулу которого введен метоксипиридазин.

С 1954 года в медицинской практике начали применять сульфадиметоксин, белый стрептоцид, к сульфаниламидной группе которого введено диметоксипиримидин - составную часть белка организма.

Сульфапиридазин и сульфадиметоксин вызывают значительно меньше осложнений.

Одним из эффективных синтезированных сульфаниламидных препаратов являются бактрим (бисептол), содержащий два действующих вещества - сульфаметоксазол и производную диаминопиридину - триметоприм. Выраженная противомикробная активность Бактрима обусловлена удачным сочетанием составляющих действия двух препаратов. К сожалению, сегодня очевиден тот прискорбный факт, что абсолютное большинство микроорганизмов привыкла к сульфаниламидных препаратов. Вместе с тем следует выразить вполне обоснованное предположение, что поиски новых сульфаниламидных препаратов позволят изобрести неизвестные доселе эффективные химиотерапевтические средства, которые продолжат славу сульфаниламидов и еще долго стоять на защите человечества от инфекционных заболеваний.