**Антибиотики – История далекая и не очень**

И.Э. Лалаянц, кандидат биологических наук

Мудрый царь Соломон, имя которого переводится как «истина», божественное знание, говорил, что три вещи неподвластны его разуму: путь орла в небе, змеи на камне и мужчины к сердцу женщины. Также трудно бывает проследить и путь научной истины и знания. Недаром на Западе открытия называют «серендипом» - в честь некой принцессы Серендипы, которая обладала удивительной способностью прозревать скрытые мотивы и поступки, но не могла дать им логического объяснения. История антибиотиков, особенно пенициллина, полна подобных серендипов.

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. И хотя сын окончил гимназию и университет, родители видели его за роялем. Он стал талантливым концертирующим пианистом, а также 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 1933г. Э.Чейн был вынужден покинуть Германию, чтобы больше никогда не возвращаться на родину. Его друг, знаменитый английский биолог Дж.Холдейн, устроил его в Кембридж, где в ходе своей работы над диссертацией Э.Чейн доказал, что нейротоксин змеиного яда является пищеварительным ферментом. Работа сделала ему имя, поэтому в 1935г. он был приглашен профессором патологии Г.Флори в Оксфорд, чтобы развернуть работу по лизоциму - антибактериальному ферменту. Так впервые в 1921г. возникает имя А.Флеминга, открывшего лизицим - «лизирующий энзим». Естественно, что уже Э.Чейн предлагает Г.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». «Должно быть, он не очень хороший биохимик», - отозвался об этой неудаче Чейн, когда все же добился успеха. Энтузиазм Э.Чейна заразил Г.Флори, который не мог дождаться проверки действия антибиотика на микробах. Именно Флори достал первые 35 фунтов (!) правительственных фондов для финансирования работы, поддержанной Э.Мелланби из Совета медицинских исследований.

25 мая 1940г. под грохот бомб, падающих на улицы Лондона, был завершен первый тест антибактериальной «протекции» пенициллина на мышах. Затем наступил биохимический триумф Э.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 1941г. бывший полицейский скончался.

Э.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, засобирался 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 Руттерса, который, начиная с 1939г, вел работы по изучению «антибиозиса» стрептомицетов. Его первая работа была опубликована 24 августа 1940г. 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 1945г. 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, экперт-технолог, который своими глазами видел действие пенициллина в Оксфорде. Весной 1942г. 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 1942г. 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 1939г. 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 1942г. «Мерк» провела уже массовые испытания пенициллина на людях, когда получателями антибиотика стали полтысячи людей, пострадавших на пожаре в ночном клубе Бостона.

A в мае 1942г. 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 1990г. ее, 82-летнюю, чествовали в Смитсонианском музее естественных наук в Вашингтоне.

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

В октябре 1952г. 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 «украла пенициллин у Британии». Это был счастливый пример англо-американского научного и технического сотрудничества».

В заключение хотелось бы рассказать о совершенно новой работе канадских и панамских ученых из университета Торонто и Института тропических исследований в г.Бальбоа. Речь идет об открытии антибиотиковой защиты «садов» и грибных делянок от знаменитых муравьев-листорезов. Они делают из пережевываемых кусочков зеленой листвы «пульпу», на которой затем выращиваются грибы-базидиомицеты. Их плодовые тела идут затем в пищу муравьям, ничего другого в качестве еды не употребляющих.

Но у этих муравьиных садов есть грозный враг в лице грибка - аскомицета Эсковопсиса, который при бурном несдерживаемом размножении просто «сжирает» сады и культивируемые в них грибы, обрекая колонию муравьев на голодную смерть. Причем, паразит вносится (естественно его споры) самими же насекомыми на их лапках. Как же муравьи борются с этой напастью?

Долгое время ученые полагали, что беловато-серый «налет» на брюшной поверхности грудных сегментов муравьев представляет собой этакую «пыль», на которую раньше просто не обращали внимания. Однако, канадцы и панамцы, сделавшие открытие, решили более внимательно посмотреть, что же это такое на самом деле. И к своему удивлению обнаружили, что это микроб «стрептомицес», давно используемый промышленностью для получения всем известного стрептомицина - мощного антибиотика, за открытие которого С.Ваксман был удостоен Нобелевской премии в 1952г.

Таким образом, к двум симбионтам - муравьям и грибкам - прибавился третий, а именно продуцент антибиотика, сдерживающий спорообразование у паразитического грибка и приостанавливающий рост его гиф (нитей). Остается один вопрос: а зачем это нужно фармакологам и фармацевтам?

Грибковые плесени использовались на Дальнем Востоке еще в доисторические времена, а также в древних Элладе и Риме. В конце прошлого века Эрнст Дюшен в Париже в 1897г. защитил диссертацию о «жизненной конкуренции микроорганизмов», на которую потом ссылался А.Флеминг.

Но у антибиотиков, как это выяснилось, довольно скоро после начала их широкого использования, есть свойство вызывать появление резистентных штаммов, нечувствительных к их действию (вспомните, какие смехотворно малые дозы пенициллина вводили Анне Миллер). Таким образом, используя антибиотики чуть более полувека, медики столкнулись с проблемой гена пенициллиназы, переносимого особой плазмидой устойчивости.

А как же муравьи, которые пользуются «услугами» стрептомицеса более 50 миллионов лет! Теперь нам надо узнать, каковы молекулярные механизмы предупреждения антибиотиковой резистентности у их продуцентов.

**Список литературы**

Для подготовки данной работы были использованы материалы с сайта <http://www.antibiotic.ru/>