

УДК: 615.12:17.023.36

ВИКОРИСТАННЯ ПРОТИМІКРОБНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СТАРОДАВНЬОГО ЧАСУ ДО ВІДКРИТТЯ ПЕНІЦИЛІНУ

Яковлева Л.В., Баглай Т. О.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Вступ. Історія боротьби людини з інфекційними хворобами налічує більше тисячі років і починається від самого початку її існування. За сучасними даними стало відомо, що своєрідні протимікробні засоби існують в історії людства з давніх часів. Дані про їх використання можна простежити аж до 350-550 рр. н.е. Відомо, що червоні ґрунти Йорданського Хашимітського Королівства, які споконвіку використовувались для лікування ран, містять бактерії класу Актиноміцети (*Actinomycetales*), які продукують Актиноміцин [1]. Протимікробну активність також проявляє багато лікарських рослин, що застосовуються в нетрадиційних медичних практиках (народна медицина, індійські аюрведичні та китайські лікарські засоби).

Зараз дуже гостро стоїть питання резистентності (нечутливості) мікроорганізмів до протимікробних засобів. Для того, щоб активно боротись із антибіотикорезистентністю, яка стрімко зростає, варто поглянути на історію, що передуює «золотій ері антибіотиків», та зрозуміти, які передумови її виникнення. І чи можливо взагалі повторити таку перемогу у боротьбі з мікроорганізмами.

Мета дослідження. Вивчити історію відкриття, використання препаратів з антимікробною активністю від найдавніших часів до відкриття Пеніциліну в 1928-му році.

Методи дослідження. Для даного дослідження ми використовуємо пошукові (пошук за ключовими словами *history of antibiotics; development of antibiotics treatment* у сервісі PubMed), аналітичні та описові методи.

Основні результати. Існує багато історичних свідчень того, що стародавні цивілізації використовували різноманітні природні засоби лікування інфекцій (наприклад, трави, мед і, навіть, фекалії тварин) [2].

Одним з найбільш вдалих способів лікування інфекцій було місцеве застосування запліснявілого хліба. Існує багато посилай на його ефективність у літературі Стародавнього Єгипту, Китаю, Македонії, Греції та Риму. Але вперше детально задокументував цю властивість запліснявілого хліба Джон Паркінсон (John Parkinson, 1567–1640) у своїй книзі «*Theatrum Botanicum*», опублікованій у 1640 році. Посилання на цю книгу довго були присутні у літературі минулого.

У 2010 науковці із США знайшли сліди тетрациклінових сполук у різних скелетних рештках людей на території Стародавньої Суданської Нубії часів Римської окупації Єгипту. Гіпотеза сформульована Марком Л. Нельсоном та співавторами (Mark L. Nelson et al.) говорить, що в раціоні населення, яке проживало на даній території, містилися сполуки тетрацикліну [3].

З легкої руки Роберта Гука (Robert Hooke, 1635–1703) у 1665 році у книзі «Мікрографія» («*Micrographia*») з'являється термін «клітина» для опису найменшої частинки живого [4]. Сама книга була збіркою гравюр з описами комах та популяризувала мікроскоп і дуже швидко стала бестселером свого часу.

Відкриття маленьких живих істот (з данської на англійську *animalcule*; лат. *animalculum*) Антоні ван Левенгуком (Antonie van Leeuwenhoek, 1632 – 1723) у 1676 році за допомогою мікроскопа, який він сконструював – була започаткована наука бактеріологія, хоча спочатку існування живих мікроорганізмів сприймалося скептично тогочасною науковою спільнотою. Після одного з листів до Лондонського королівського товариства з описом спостереження за одноклітинними організмами до А. Левенгука була направлена група дослідників на чолі з Неємаєю Грю (Grew Nehemiah, 1641 – 1712), що підтвердила спостереження. Серед іншого А. Левенгук першим відкрив еритроцити, описав бактерії, найпростіші, сперматозоїди, будову очей комах і м'язових волокон, знайшов і описав багато інфузорій, гідр тощо.

В кінці 1800-х років Роберту Коху (Robert Koch, 1843–1910) та Луї Пастеру (Louis Pasteur, 1822–1895) вдалося встановити взаємозв'язок між окремими видами бактерій та хвороб шляхом їх зростання та поширенню на штучних середовищах і у тварин.

Р. Кох сформулював, а потім опублікував у 1890 році Постулати Коха (також називають постулати Генле-Коха або постулати Пастера-Коха) чотири критерії встановлення причинних взаємовідношень між підозрілим на збудника мікробом і хворобою: (1) мікроорганізм має бути постійно присутнім у хворих людей (або тварин), виділятися при всіх формах даного захворювання; (2) мікроорганізм можна виділити від хворого (або тварини) та виростити в чистій культурі; (3) чиста культура збудника в експерименті спричиняє захворювання, яке має подібні клінічні ознаки; (4) мікроорганізм має бути повторно виділений від експериментально заражених тварин або людей (цей четвертий постулат було додано пізніше).

Використання нових методів діагностики (полімеразна ланцюгова реакція та інші методи ампліфікації нуклеїнових кислот) призвело до того, що засновані на інших методах діагностики постулати Коха вже не відповідали сучасному рівню. Це спонукало до виправлення версії постулатів Коха, що зробили Девід Фредерікс та Девід Рілман запропонували наступний набір постулатів Коха для XXI століття: [5]

1. Послідовності нуклеотидів нуклеїнової кислоти, що належить до передбачуваного патогена, повинні бути присутніми в більшості випадків інфекційного захворювання. Мікробна нуклеїнова кислота має бути знайдена переважно в тих органах чи макроскопічних структурних ділянках, пошкодження яких були зафіксовані (тобто з анатомічними, гістологічними, біохімічними або клінічними ознаками патології), але не в тих органах, де патологія відсутня.

2. Менше чи більше копій послідовностей нуклеїнової кислоти збудника мають бути виявлені в організмі носіїв або у організмових тканинах, де немає пошкодження.

3. При регресії хвороби (зокрема, внаслідок ефективного лікування), число копій послідовності нуклеотидів нуклеїнової кислоти збудника має зменшитися або стати невиявним (підпороговим) для цього методу дослідження. Якщо відбувається клінічний рецидив, навпаки — має виявлятися чи збільшуватися.

4. Коли збільшення числа копій послідовності нуклеотидів нуклеїнової кислоти передують хворобі або співвідносяться з тяжкістю захворювання чи патологічного процесу, таке є більш ймовірним для причинно-наслідкового зв'язку.

5. Природа мікроорганізму, встановленого таким чином, повинна відповідати відомим біологічним характеристикам цієї групи організмів. Коли фенотип (наприклад, патоморфологічні зміни, мікробна морфологія, а також клінічні ознаки), передбачений на основі послідовності філогенезу, достовірність виявлених копій послідовності нуклеотидів нуклеїнової кислоти збудника посилюється.

6. Кореляцію копій послідовностей нуклеотидів нуклеїнової кислоти збудника у тканинах слід шукати на клітинному рівні: дослідницькі зусилля мають бути направлені на демонстрацію специфічної локалізованої гібридизації такої послідовності на ділянках тканин з патологічними змінами та на виявлення там мікроорганізмів або на ділянках, де допускається знаходження мікроорганізмів.

7. Ці форми доказів засновані на виявленні копій послідовності нуклеотидів нуклеїнової кислоти мають бути відтворюваними для верифікації причинно-наслідкового зв'язку хвороби з мікроорганізмом.

Л. Пастер відкрив мікробіологічну суть бродіння і багатьох хвороб людини, став разом з Фердинандом Коном та Робертом Кохом одним з основоположників мікробіології та імунології.

У 1865—1869 роках врятував шовківництво у південних районах Франції довівши, що хвороби шовкопрядів викликають мікроорганізми, а боротьба з ними полягає у відборі для розведення потомства метеликів, ще не уражених збудником.

Саме після публікації роботи Р. Коха «Етіологія сибірки» 1876-го року Л. Пастер повністю присвятив себе імунології. У 1880 році Л. Пастер виділив культуру збудника холери курей, яку підтримували частими пересіваннями на м'ясному бульйоні. З волі випадку йому вдалось зробити одне з найбільших відкриттів. Одного разу культура збудника холери курей була залишена в термосі на декілька тижнів без пересівання на нові середовища. Ця культура втратила здатність навіть у високих дозах вбивати курей, і Л. Пастер припустив, що введення таких ослаблених культур мікроорганізмів може створити несприйнятливості у тварин до даного захворювання, подібно до того, як щеплення коров'ячої віспи оберігає людину від захворювання натуральною віспою.

Це припущення блискуче підтвердилося на практиці. Так був знайдений спосіб запобігання заразним захворюванням шляхом введення ослаблених збудників, який виявився придатним до багатьох інфекційних хвороб і зіграв величезну роль у боротьбі з ними.

Перше щеплення проти сказу було зроблене 6 липня 1885 року 9-річному Йозефу Мейстеру на прохання його матері. Лікування закінчилося успішно, хлопчик видужав.

Принципи отримання вакцин і методи їх застосування, розроблені Л. Пастером для профілактики інфекційних захворювань, успішно використовують вже понад 100 років.

Метод запропонований Л. Пастером у 1860-і роки та названий на його честь – пастеризація – повільне одноразове нагрівання рідин (здебільшого харчових продуктів) до температури, яка нижча за температуру кипіння на нетривалий час (від секунди до 30 хвилин), з метою знищення бактерій, що містяться в цих рідинах. Процес носить помітну бактерицидну дію, не змінюючи смакові якості більшості продуктів харчування, сприяє знищенню більшості хвороботворних бактерій [6].

Піоціаназа була першим антибіотичним препаратом, який застосовували у лікарняній практиці. На сьогодні вона більше не використовується. Рудольф Еммеріх (Rudolf Emmerich) та Оскар Лев (Oscar Löw), два німецькі лікарі, які першими зробили ефективні ліки від інфекцій, спричинених мікроорганізмами, провели ряд експериментів у 1890-х роках (приблизно через 30 років після того, як Луї Пастер довів, що багато захворювань викликані мікроорганізмами). Вони довели, що мікроорганізми, які спричинили одне захворювання, можуть виділяти речовини, які є ліками для іншого інфекційного захворювання.

Р. Еммеріх і О. Лев виділили мікроорганізми із заражених пов'язок від зелених інфекцій у відкритих ранах. Зародком була паличка, яку тоді називали *Bacillus pycnaneus* (тепер її називають *Pseudomonas aeruginosa*; вона виробляє піоціанін, характерний зелено-синій феназиновий пігмент). Потім вони змішали ізолят з іншими бактеріями і показали, що *Bacillus pycnaneus* та екстракти з його культур здатні знищити інші штами бактерій (збудників холери, тифу, дифтерії та сибірської виразки) [7].

На основі даних цих експериментів Р. Еммеріх і О. Лев створили ліки на основі екстрактів *Bacillus pycnaneus*, які вони назвали Піоціаназою. Остання була першим антибіотиком, який застосовували у госпітальній практиці. На жаль, її ефективність була спорадичною, працювала неоднаково для всіх пацієнтів, а наявність великої кількості феназинів, таких як піоціанін, зробило її досить токсичним для людини. В результаті від Піоціанози врешті-решт відмовилися.

Широке розповсюдження гонореї і сифілісу в кінці XIX та початку XX століття сприяло збільшенню кількості експериментів з вивчення можливих шляхів лікування. Важкі метали, такі як миш'як, вісмут та ртуть випробовувались як потенційні ЛЗ; їх вводили системно або локально за допомогою спеціально розроблених шприців. І, хоча симптоми хвороби були трохи знижені, спосіб введення та побічні ефекти часто проявляли гірші наслідки, ніж захворювання [8].

Сучасна епоха антимікробних засобів розпочалася в 1904–1910 роках з дослідженнями Пола Ерліха (Paul Ehrlich). Його ідея про «срібну кулю», яка вибірково таргетується тільки до тих мікроорганізмів, які викликають хвороби, а не до, сучасною мовою, сапрофітних мікроорганізмів чи клітин макроорганізму, ґрунтувалася на спостереженні за аніліном та іншими синтетичними барвниками. Вони саме стали доступними в той час і могли забарвити тільки певні види мікроорганізмів. П. Ерліх стверджував, що можуть бути синтезовані хімічні сполуки, які «зможуть здійснювати свою повну дію виключно на паразита, що перебуває в організмі»

Ця ідея змусила його розпочати широкомасштабну та систематичну програму скринінгу в 1904 році для пошуку препарату проти сифілісу. І вже у 1909

році він натрапив на шосте з'єднання в 600-ій тестовій серії, яке виліковувало заражених сифілісом кроликів і проявляло значну перспективу в обмежених випробуваннях на людях [9].

Незважаючи на виснажливі процедури ін'єкцій та побічні ефекти, препарат, випущений фірмою Hoechst AG під назвою Сальварсан, мав великий успіх і користувався статусом найбільш часто призначеного препарату до його заміни Пеніциліном у 40-х роках.

Висновки. Людство здавна бореться з хворобами, спричиненими мікроорганізмами, і тільки на початку ХХ століття почало отримувати перевагу в цій боротьбі. Майже століття людство користувалось перевагами різних протимікробних препаратів. У ХХІ столітті людство починає розуміти важливість недопущення подальшого розвитку і поширення резистентності.

Список літератури

1. Falkinham J. O. III, Wall T. E., Tanner J. R., Tawaha K., Alali F. Q., Li C., Oberlies N. H. Proliferation of Antibiotic-Producing Bacteria and Concomitant Antibiotic Production as the Basis for the Antibiotic Activity of Jordan's Red Soils. *Appl Environ Microbiol.* 2009, vol. 9. P. 2735–2741. doi: **10.1128/AEM.00104-09**
2. Kate Gould. Antibiotics: from prehistory to the present day. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol. 71, Iss. 3, 2016. P. 572–575, <https://doi.org/10.1093/jac/dkv484>
3. Neelam T., Shveta S., Ajay K. T. and Yashwant K. (February 13th 2019). Introductory Chapter: Stepping into the Post-Antibiotic Era — Challenges and Solutions, Antimicrobial Resistance - A Global Threat, Yashwant K., IntechOpen. doi: **10.5772/intechopen.84486**.
4. Robert Hooke. «Micrographia: or, Some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses». London: J. Martyn and J. Allestry, 1665. (first edition) URL : https://web.archive.org/web/20100725111745/http://archive.nlm.nih.gov/proj/ttp/hooke_home.html
5. Fredericks D.N., Relman D.A. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates. *Clin Microbiol Rev.* Vol. 9 (1), 1996. P. 18–33
6. Kay, H. Some Results of the Application of a Simple Test for Efficiency of Pasteurization. *The Lancet.* vol. 225 (5835), 1935. P. 1516–18. doi:10.1016/S0140-6736(01)12532-8
7. Emmerich R., Löw O. Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben. *Zeitschrift für Hygiene.* 1899, 31. S. 1–65. doi:**10.1007/BF02206499**
8. Tampa M., Sarbu I., Matei C., Benea V., Georgescu S. R. Brief History of Syphilis. *The Journal of Medicine and Life.* 2014, Vol. 7, Issue 1. P. 4-10.
9. Ehrlich P. Nervenstörungen und Salvarsanbehandlung. *Berliner klinische Wochenschrift.* 1910, No 51. S. 2346-234