The book cover features a decorative border with a central illustration. The illustration depicts a cityscape with a church on the left and a modern building on the right, with an open book and a hammer and sickle symbol in the foreground. The text is centered within a decorative frame at the top.

ТОВАРИСТВО
ДЛЯ ПОШИРЕННЯ ПОЛІТИЧНИХ
ТА НАУКОВИХ ЗНАНЬ
УКРАЇНСЬКОЇ РСР

О. І. ЧЕРКЕС, Ю. С. КАГАН

АНТИБІОТИКИ
В СУЧАСНІЙ ТЕРАПІЇ

Київ — 1953

ТОВАРИСТВО
ДЛЯ ПОШИРЕННЯ ПОЛІТИЧНИХ ТА НАУКОВИХ ЗНАНЬ
УКРАЇНСЬКОЇ РСР

О. І. ЧЕРКЕС, Ю. С. КАГАН

АНТИБІОТИКИ
В СУЧАСНІЙ ТЕРАПІЇ

Першому читачеві
критику
Юдієві Марківні
Ротманській
від автора
Ю. С. Каган
22/III - 537.

КИЇВ — 1953

А. И. Черкес, Ю. С. Каган—Антибиотики в современной терапии
(На украинском языке)

Редактор дійсний член АН УРСР В. Дроботько
Редактор відділу О. Іванченко
Коректор Л. Дутчак

БФ 01913, Підписано до друку 28.ІІІ-1953 р. Зам. 576 Тираж 20000
Папір 60×84. Паперових арк. 1. Друк. арк. 2. Обл.-вид. 1,8.

Друкарня МФ УРСР. Київ, вул. Жертв Революції, 16.

I. Напрями сучасної терапії

Широко відомо, що соціалістична охорона народного здоров'я спрямована на те, щоб запобігти захворюванню, не допустити його. Проте, практично ми ще не вміємо запобігати всім хворобам, і потреба в лікуванні ще довго стоятиме в центрі уваги працівників охорони здоров'я.

Лікування хвороб, т е р а п і я—один з найдавніших розділів медицини. Ще задовго до того, як лікарів і біологів стало цікавити питання про будову і функції людського тіла, виникла необхідність допомогти хворій людині, полегшити і зменшити її страждання. Природно, що погляди людей зверталися насамперед до навколишньої живої і неживої природи. Для лікування хвороб застосовували багато рослин, мінеральні солі, різноманітні тваринні продукти. З різних частин рослин—цвіту, листя, стеблин, коренів, кори дерев виготовляли порошки, настойки, відвари. Так поступово виникали початкові відомості про корисні для людини цілющі властивості тих чи інших речовин, виникало в ч е н н я п р о л і к и.

Деякі з народних засобів виявлялися справді корисними для лікування хвороб і застосовувалися протягом багатьох століть. Відомості про ці засоби поступово поповнювались, розширювались, передавались з уст в уста, входили в рукописні збірники. Народна медицина безперервно збагачувалась новими ліками і відомостями про їх лікувальну дію. Серед цих ліків є й такі, які зберегли своє значення для медицини і по сьогодні. Опій, рицинове масло, белладонна (красавка) і інші ліки, що застосовувалися для лікування хвороб з давніх часів, з успіхом використовуються і тепер.

Завдання наукової медицини полягає в тому, щоб, користуючись методами експериментальної фізіології, хімії і клінічними спостереженнями, відібрати все те справді цінне, що дала нам багатовікова народна мудрість, і якнайповніше його

використати. В міру того, як розвивалися знання про будову і функції людського організму (анатомія і фізіологія), знання про суть хвороб (патологія), починає перебудовуватись на науковій основі і вчення про лікування хвороб. Але відомості про суть хвороб і про причини, що викликають їх, були дуже невеликі ще навіть у ХІХ столітті. Лікарі в той час краще орієнтувалися в зовнішніх проявах хвороб—симптомах, з якими безпосередньо були часто пов'язані найтяжчі страждання людей. Такі симптоми, як біль, кашель, безсоння, задишка, гарячка вимагали від лікаря уміння їх усунути або полегшити. Лікарі вважали, що, зменшуючи зовнішні прояви хвороби, вони тим самим виліковують і саму хворобу. Так виникла симптоматична терапія, тобто боротьба з зовнішніми проявами хвороби,— застосування болезаспокійливих, жарознижуючих, протикашлевих та інших ліків. Згадані засоби хоча здебільшого і дають хворому значне полегшення, знімаючи біль, вгамовуючи кашель, зменшуючи задишку, температуру і т. д., все ж не усувають причини хвороби, не припиняють її розвитку і тому не можуть повністю задовольнити лікаря.

Успіхи таких теоретичних наук, як хімія, фізіологія, патологія та гігієна, що тісно пов'язані з іменами чудових російських корифеїв вітчизняної науки — Боткіна, Менделєєва, Сеченова, Бутлерова, Мечнікова, Павлова, дали змогу по-новому підійти до дослідження способів запобігання і лікування хвороб.

З поглибленням наших знань про суть патологічних (хворобливих) процесів відкриваються нові можливості впливу на ці процеси. Лікування, спрямоване на подолання механізмів, що визначають розвиток хвороби, називається патогенетичним. Цей вид терапії значно ефективніший, ніж боротьба з окремими симптомами хвороб.

• Одним з основоположників патогенетичної терапії є видатний російський лікар, талановитий вчений-терапевт Сергій Петрович Боткін (1832—1889 рр.). Завдання практичної медицини С. П. Боткін схарактеризував такими словами: «Найголовніші і найістотніші завдання практичної медицини — відвернення хвороби, лікування хвороби, що розвинулась, і, нарешті, полегшення страждань хворої людини».

С. П. Боткін вважав, що терапія повинна в першу чергу опанувати механізми, що розвивають хворобу, з тим, щоб якнайшвидше перебороти останню. Оскільки функції організму регулюються центральною нервовою системою і насамперед

вищим її відділом—корою великих півкуль головного мозку, то лікувальний вплив потрібно спрямувати в першу чергу на центральну нервову систему і, зокрема, на кору головного мозку. Висунута С. П. Боткіним і батьком російської фізіології І. М. Сеченовим (1829—1905 рр.) плідотворна ідея «нервизму», яка визнає за нервовою системою найважливішу організуючу і регулюючу роль в організмі, набула геніального розвитку у працях великого російського фізіолога Івана Петровича Павлова (1849—1936 рр.).

Виходячи з даних своїх блискучих праць з вищої нервової діяльності, І. П. Павлов запропонував ефективний у багатьох випадках вид терапевтичного впливу на центральну нервову систему — лікування ряду захворювань організму штучно викликаним тривалим сном. В основу «сонної» терапії Іван Петрович поклав концепції про роль сну як охоронного гальмування клітин центральної нервової системи, яке сприяє відновленню їх працездатності, нагромадженню в них енергетичних речовин і тим самим запобігає виснаженню нервової системи. Перебудова нервової системи, що відбувається при цьому, сприятливо відбивається на перебігові основних фізіологічних процесів в організмі і тим самим може впливати на перебіг хвороби.

В теперішній час з допомогою сонної терапії успішно лікують ряд нервових і психічних хвороб, а також деякі внутрішні хвороби, як, наприклад, деякі форми хвороби підвищеного кров'яного тиску (гіпертонії) і виразки шлунку та дванадцятипалої кишки.

З добрими результатами застосовуються і інші запропоновані І. П. Павловим види впливу на процеси гальмування і збудження в центральній нервовій системі, як, наприклад, лікування неврозів бромом та кофеїном і ін.

Величезне значення для практичної медицини мають чудові праці одного з найближчих учнів І. П. Павлова академіка К. М. Бикова про зв'язок кори головного мозку з внутрішніми органами. Ці праці з винятковою ясністю показали, що діяльність внутрішніх органів постійно регулюється і контролюється корою великих півкуль головного мозку і, що, в свою чергу, внутрішні органи посилають «сигнали» про свою діяльність в кору мозку. Дослідження К. М. Бикова розкрили широкі перспективи можливості впливу на функцію внутрішніх органів через кору головного мозку.

Поряд з патогенетичною терапією розвивалася також і причинна терапія, тобто лікування, спрямоване на

усунення причини захворювання. Метою цього виду терапії, як і патогенетичного лікування, євилікування хворого, усунення хвороби, а не окремих її симптомів. Ось чому обидва ці види терапії іноді трудно відділити один від одного. Блискучі успіхи мікробіології у другій половині XIX століття відкрили нову еру в запобіганні, розпізнаванні і лікуванні інфекційних хвороб. Коли були відкриті мікроби-збудники багатьох хвороб, вчені прагнули до одержання таких лікарських (медикаментозних) препаратів, які б діяли на саму причину захворювань, на її збудника. Медицина і раніш мала ряд активних препаратів, здатних згубно впливати на мікроби. Це — йод, сулема, карболова кислота, формалін. Ці речовини з успіхом застосовувались для дезинфекції шкіри людини, різних предметів і приміщень. Але вони не були придатні для лікування інфекційних хвороб, для боротьби із збудниками захворювання в самому організмі хворого, тому що поряд з впливом на мікроорганізми, вони пошкоджували і тканини людини.

Перші значні успіхи в галузі дослідження хіміотерапевтичних препаратів, тобто таких хімічних речовин, які роблять згубний вплив на мікробів-збудників інфекційних хвороб і тим самим допомагають організму людини боротися з хворобою, належать до періоду кінця XIX і початку XX століття. До того часу медицина мала небагато хіміотерапевтичних засобів, що емпірично застосовувалися: в XVI столітті для лікування сифілісу з успіхом було застосовано ртуть; мешканці Південної Америки для лікування малярії здавна користувалися корою хінного дерева. В 1640 році секрет лікування малярії став відомий європейцям, але тільки в 1816 році з кори хінного дерева юр'ївський професор Гізе виділив чисту хімічну речовину, щовиліковує малярію, — алкалоїд хінін. Суть лікувальної дії ртуті, кори хінного дерева залишалась невідомою.

Після виділення хініну пройшло багато десятиліть, але в галузі хіміотерапії нічого істотного не було створено. Тільки в кінці XIX століття закладається наукова основа хіміотерапії. У 1891 році російський учений Дмитро Леонідович Романовський (1861—1921 рр.), спеціаліст в галузі вивчення мікробів, висловив думку, що треба шукати таких ліків, які при введенні в організм людини завдавали б найменшої шкоди останній і викликали б найбільше уражень хвороботворного агента. Ця ідея Романовського стала згодом керівною при дослідженні хіміотерапевтичних засобів.

Звичайно, неправильно було б вважати, що хіміотерапев-

тичні препарати не роблять ніякого впливу на організм людини, в який вони вводяться, що вони є в ньому немовби «чарівними кулями», уражаючими мікроба, як говорив один з основоположників хіміотерапії Ерліх. Ерліх писав: «Хірург ножем видаляє хворі елементи з тіла, в той час, як хіміотерапевт хімічним шляхом звільняє організм від паразитів». Це порівняння дуже невдале, механістичне, тому що в боротьбі з хворобою при лікуванні хіміотерапевтичними речовинами важлива роль завжди належить організму людини взагалі. Ніякої «хімічної стерилізації організму» у прямому розумінні при цьому не відбувається. Доводом того, що організм не лишається пасивним при лікуванні хіміотерапевтичними препаратами, є хоча б те, що останні в організмі здійснюють звичайно значно сильніший вплив на мікробів, ніж у пробірці.

Велике значення для здійснення хіміотерапевтичного ефекту має вихідний стан організму, його реактивність, і, зокрема, стан центральної нервової системи та її вищого відділу — кори великих півкуль, що цілком ігнорувалися Ерліхом. Ерліх неправильно розумів взаємовідносини між ліками, мікробами і організмом хворої людини і значення останнього явно недооцінював. Внаслідок відсутності правильної наукової системи при дослідженні хіміотерапевтичних речовин, Ерліху і його співробітникам доводилось випробовувати величезну кількість випадково дібраних препаратів перш, ніж вдавалося знайти терапевтично цінні.

Проте йому вдалося, нарешті, синтезувати, тобто штучно одержати, препарат для лікування сифілісу — сальварсан, що належить за хімічним складом до органічних сполук миш'яку. Однак, і цей препарат мав ряд істотних недоліків і насамперед високу токсичність для хворого організму. Довелося синтезувати і перепробувати ще понад триста препаратів, поки було одержано препарат новарсенол, який також належить до органічних сполук миш'яку, але має значні переваги у порівнянні з сальварсаном (менша токсичність, краща розчинність і ін.). В дальшому нашою хіміко-фармацевтичною промисловістю були одержані ще цінніші засоби для лікування сифілісу — міарсенол, соварсен та ін. Таким чином, були створені основи ефективного лікування одного з найстрашніших ворогів людства — сифілісу. Одержані речовини виявилися корисними також у боротьбі з деякими іншими захворюваннями, що викликаються одноклітинними найпростішими організмами (поворотний тиф, ряд тропічних хвороб і ін.).

Через деякий час, у 1926 році, в Німеччині було одержано

ефективний протималярійний препарат — плазмохін. Радянський хімік О. Ю. Магідсон синтезував близький до нього і неуступаючий йому за ефективністю плазмоцид. Незабаром після цього радянські хіміки І. Л. Кнунянц, Г. В. Челінцев та інші одержали новий активний протималярійний препарат — акрихін. В останні роки запропоновано ще один ефективний протималярійний засіб — бігумал, яким особливо успішно користуються для запобігання деяким злоякісним формам малярії. Таким чином, значно збільшились наші можливості в боротьбі з малярією, яка викликається найпростішим одноклітинним паразитом — плазмодієм.

Однак, незважаючи на зусилля численних спеціалістів, не вдавалося знайти жодного препарату для лікування бактеріальних хвороб (тобто таких інфекцій, які викликаються бактеріями), наприклад, для лікування запалення легенів, сепсису (зараження крові) і інш. Ерліх у свій час навіть висловив глибоко помилкову думку про неможливість одержання подібних засобів, тому що з його точки зору препарати, здатні згубно впливати на бактерії, в неменшій мірі обов'язково повинні завдавати шкоди і тканинам організму людини. Цей принципіально неправильний погляд Ерліха зробив негативний вплив на розвиток робіт в галузі дослідження нових хіміотерапевтичних протибактеріальних засобів.

Тільки в 1933—1935 рр. увагу дослідників і лікарів привернула особлива група препаратів, здатних надзвичайно ефективно виліковувати велику кількість бактеріальних інфекцій, які головним чином викликаються особливою групою мікроорганізмів—коками (стрептококом, пневмококом, менінгококом, гонококом та ін.). Синтез першого з цих препаратів — червоного стрептоциду (сульфамідодіаміноазобензолу) — був наслідком вивчення антисептичної дії фарб. Після виявлення високої терапевтичної активності червоного стрептоциду, а слідом за цим і білого стрептоциду (сульфаніламідну) в ряді країн, в тому числі і раніш, ніж в інших, в Радянському Союзі (вчені Магідсон і Постовський), були одержані інші, ще активніші препарати цієї групи: сульфідін, сульфазол, норсульфазол, сульфазін, дисульфан, фталозол і ін. Всього було синтезовано кілька тисяч сульфаніламідних препаратів, тобто похідних білого стрептоциду. Однак, у медичну практику увійшло лише близько двох десятків найбільш цінних з них. Решта виявились або малоефективними або такими, що роблять шкідливий вплив при введенні їх в організм людини і тварин. Синтез сульфамідів був

торжеством хімії і медицини у боротьбі з хворобами: було досягнуто великих успіхів у лікуванні багатьох важких інфекцій. Однак, поряд з блискучим ефектом сульфаніламідів, лікарі незабаром стали відзначати і негативні сторони їх дії. Всі без винятку сульфаніламідні сполуки в тій чи іншій мірі шкідливо діють на організм людини. Крім того, сульфаніламідни в ряді випадків не давали бажаного ефекту, що пояснювалось появою особливих стійких до їх дії бактерій. Все це спрямовувало на дослідження нових хіміотерапевтичних препаратів, які не робили б шкідливого впливу на організм людей і які можна було б застосувати в тих випадках, коли сульфаніламідни не допомагають.

II. Відкриття і одержання антибіотиків

Зусилля багатьох спеціалістів, здебільшого мікробіологів, зводилися до того, щоб використати в медичній практиці давно відоме явище антагонізму мікробів. На можливість практичного використання антагоністичних властивостей бактерій вказав ще великий російський учений Ілля Ілліч Мечніков (1845—1916 рр.). Йому належить велика заслуга в одному з найчудовіших досягнень сучасної медичної науки — в галузі вчення про антибіотики. Антибіотиками називають речовини, що виробляються одними мікробами і згубно діють на інших мікробів (від грецьких слів *anti* — проти, *bios* — життя).

І. І. Мечніков дослідив взаємовідносини між різними мікроорганізмами і встановив, що одні з них перебувають в тісній співдружбі — симбіозі, інші, навпаки, в стані непримиренної боротьби, що закінчується знищенням одного виду мікробів іншим.

У 1871—1872 рр. учні знаменитого російського клініциста С. П. Боткіна — відомий терапевт, петербурзький професор В. А. Манассеїн і професор кафедри шкірно-венеричних хвороб А. Г. Полотебнов підняли науковий спір про те, чи можуть із зеленої плісені вирости бактерії. В процесі досліджень були виявлені деякі цікаві факти. В. А. Манассеїн звернув увагу на те, що там, де є плісень молодого зеленого гроновика, ніколи не розвиваються мікроби. Цей же факт підтвердив і А. Г. Полотебнов. Більше того, останній виявив, що коли застосувати суспенсію плісені в мигдалевому маслі для лікування деяких захворювань шкіри та виразок, одержуються добрі результати. Дно виразок швидко очищається, і вони не-

забаром звільняються від бактерій. Професор Полотебнов писав: «У поверхневих і глибоких, іноді кровоточивих виразках шкіри, які протягом десяти днів щоденно покриваються суцільним шаром спорів «пеніциліум» з домішкою бактерій, не відбувається ніяких ускладнень (рожа, дифтерія і ін.), навпаки, іноді при таких умовах у виразках спостерігається найрізкіше поліпшення». Полотебнов вперше ставить питання про доцільність застосування плісені в хірургії.

Таким чином, російські лікарі-вчені В. А. Манасеїн та А. Г. Полотебнов зробили чудове відкриття — ними був відкритий антагонізм бактерій і зеленої плісені — пеніциліум і запропоновано практичне використання в медицині цього антагонізму. Дані, одержані В. А. Манасеїном та А. Г. Полотебновим, через шість років були підтверджені П. В. Лебединським. Однак ці спостереження талановитих російських учених були скоро забуті.

У 1889 році одержано нові дані про лікувальні властивості антибіотиків. Було встановлено, що синегнійна паличка є антагоністом щодо бактерій сибірської виразки, черевного тифу, до холерних вібріонів та інших мікроорганізмів. З культури синегнійної палички було одержано екстракт під назвою «піоціаназа», який мав сильну бактеріовбивчу дію. Однак, піоціаназа була погано вивчена. Не було точних методів контролю її одержання і очистки, і тому препарати піоціанази, які випускалися різними комерційними фірмами, часто не мали достатньої сили дії. Неуспіх піоціанази надовго відвернув увагу вчених від дослідження антибіотичних речовин. Тільки в 1904 році російський ветеринарний лікар професор Тартаковський встановив, що речовина, яка утворюється особливим видом зеленої плісені, згубно впливала на збудника курячої чуми, що належить до особливої групи найдрібніших мікроорганізмів—до вірусів, що фільтруються, яких не можна було розглянути навіть під мікроскопом і які дуже важко піддавались впливу хімотерапевтичних речовин. Професор Тартаковський писав: «Я спостерігаю, що під впливом *Penicillium glaucum* контагій ексудативного тифу курей гинув, якщо кров у пробірці (в суміші з фізіологічним розчином) була в слабкому розбавленні...».

У 1929 році англійський учений Флемінг виявив, що речовина, яка одержується з плісені пеніциліум нотатум, спорідненої із звичайною зеленою плісенню, має здатність затримувати ріст золотистих стафілококів і ряду інших мікробів на поживних середовищах. Цей факт був виявлений цілком ви-

падково. Одна з лабораторних чашок з посівом стафілококів заросла зеленою плісенню, що потрапила туди. При дослідженні посіву у чашці виявилось, що колонії стафілококів навколо плісені стали прозорі, а частина їх зовсім розчинилася. Це привело вченого до думки, що плісень утворює речовину, яка вбиває бактерії. Флемінг назвав цю речовину пеніциліном. Очистити пеніцилін Флемінгу так і не вдалося.

Цікаві і важливі дослідження в галузі антибіотиків провадилися в 1935—1938 роках в Радянському Союзі. Співробітники Інституту мікробіології Академії наук СРСР професор Красильников, Бородуліна і Нахімовська виявили при вивченні особливої групи променистих грибків — актиноміцетів, які займають проміжне становище між ґрунтовими бактеріями і грибками, що багато з них здатні придушувати розвиток мікробів. У 1938 році Красильников і Кореняко відкрили нову антибіотичну речовину — міцетин, який утворюється променистим грибком.

У 1942 році радянським дослідникам професору Гаузе і Бражниковій вдалося одержати з ґрунтової бактерії антибіотичну речовину — радянський граміцидин — граміцидин С. Цей антибіотик тепер випускається у великій кількості радянською хіміко-фармацевтичною промисловістю.

У 1940 році, у зв'язку з початком другої світової війни і необхідністю одержання нових антибактеріальних засобів для лікування ранових інфекцій і зараження крові, в ряді країн стали провадитись дослідження по винайденню нових і очищенню вже відомих антибіотичних речовин. Незабаром було розроблено метод добування і очищення пеніциліну. Особливий вид пеніциліну — пеніцилін-крустозін був одержаний в СРСР професором Єрмольєвою. У 1943—1944 роках пеніцилін стали випускати в промисловому масштабі, і різнобічні численні клінічні дослідження цього препарату підтвердили його чудову, а в ряді випадків справді-таки «дивовижну» цілющу дію.

У 1944 році з променистого грибка *Streptomyces griseus* було виділено новий, надзвичайно активний антибіотик, названий стрептоміцином. Історія виділення цього антибіотика така. У 1914 році київський мікробіолог Країнський уперше описав особливий вид променистого грибка *Streptomyces griseus*. У 1941 році, вивчаючи цілий ряд променистих грибків, Красильников відзначив сильну бактеріостатичну (зупиняючу життя бактерій) дію зазначеного виду грибка. І тільки в 1944 році Ваксману та його співробітникам удалося виділити з цього грибка стрептоміцин, який виявився надзвичайно ефек-

тивним засобом для лікування деяких форм туберкульозу, туляремії та інших інфекцій.

Надзвичайно цікавий розділ вчення про антибіотики—вчення про антибіотики вищих рослин—фітонциди розвинутий радянським дослідником професором Токіним. Дослідження в цій новій цікавій галузі докладніше розглянемо нижче.

Така коротка історія відкриття і одержання антибіотиків, які зробили неоціненні послуги людству.

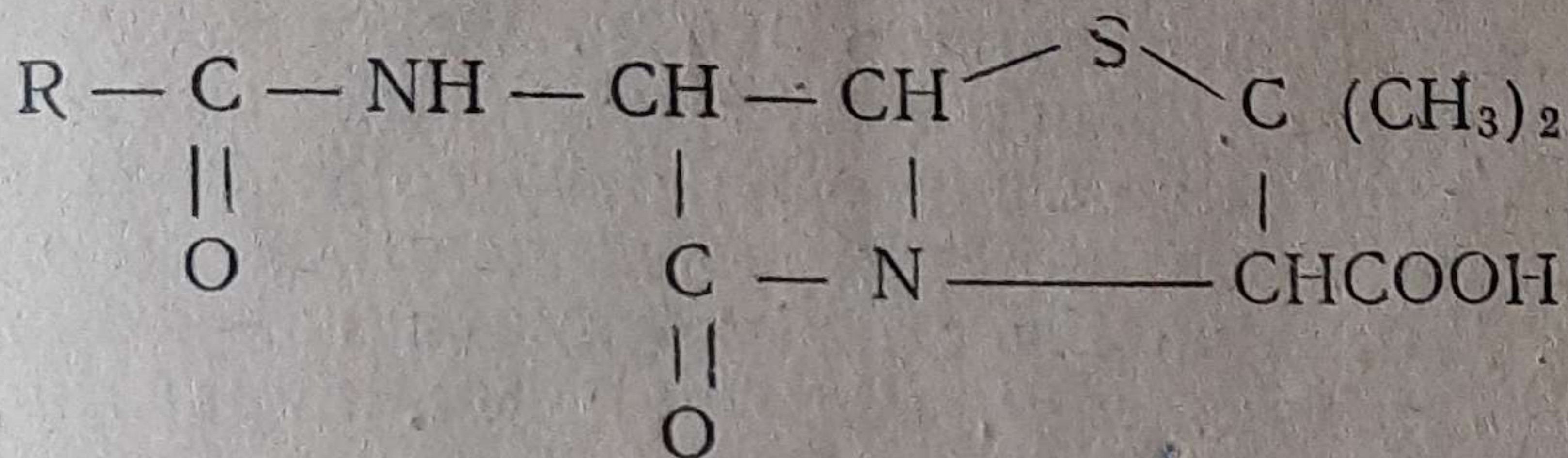
Вітчизняним ученим в справі вивчення антибіотиків належить видатна роль. І. І. Мечніков вперше вказав на необхідність практичного використання антагонізму мікробів. Манассеїн і Полотебнов відкрили чудові властивості зеленої плісені, з якої згодом був одержаний пеніцилін. Тартаковский провів перше експериментальне дослідження хіміотерапевтичної дії плісені, яка містить у собі пеніцилін. Радянські вчені Гаузе, Бражникова, Сергієв, Ермольєва, Красильников, Токін та ін. також зробили величезний вклад в науку про антибіотики. Радянський уряд високо оцінив заслуги Гаузе, Бражникової і Сергієва у справі одержання грамїцидину і заслуги Ермольєвої по одержанню радянського пеніциліну, досягнення Токіна в справі вивчення фітонцидів, успіхи Красильникова в галузі дослідження актиноміцетів і удостоїв їх сталінських премій.

III. Пеніцилін

З усіх антибіотиків найширше застосування в медицині в теперішній час має пеніцилін. Пеніцилін є продуктом життєдіяльності різних видів плісені роду пеніциліум. Чудовий за своєю дією антибіотик був справедливо названий «науковою золушкою», тому що плісень, яка містить у собі пеніцилін, довгі роки не привертала уваги дослідників. Вирощуючи на спеціальному поживному середовищі цю плісень, одержують антибіотик. Активність пеніциліну виражається в особливих умовних одиницях дії (ОД). Необхідність дозувати препарат в ОД виникла тому, що для продажу випускається пеніцилін різної очистки і активності, що робить неможливим призначення його у вагових одиницях. За одну ОД пеніциліну домовились приймати таку кількість антибіотика, яка, будучи розчинена в 50 мілілітрах поживного середовища (бульйону), має здатність придушувати ріст гноєтворного мікроба — золотистого стафілокока. Раніш рідина, в якій вирощувалась пеніцилінова плісень, мала в одному міліграмі 10 одиниць дії.

Тепер при виробництві пеніциліну застосовуються такі види плісені і такі способи вирощування, які утворюють в одному мілілітрі культуральної рідини до 1000 ОД. Така рідина затримує ріст стандартних мікробів навіть в тому випадку, якщо вона розбавлена в 50 тисяч раз. Коли вченим удалося досягти грандіозного успіху — одержання кристалічного пеніциліну, за одну міжнародну одиницю (МО) було прийнято антимікробну дію 0,6 мікрограма (тобто одної мільйонної частки грама) міжнародного стандартного препарату. В одному міліграмі цього препарату міститься 1666 МО пеніциліну.

Після відкриття виняткової терапевтичної цінності пеніциліну дослідники зайнялись з'ясуванням хімічної структури нового активного антибіотика. Напружена робота хіміків врешті-решт дала змогу подолати і це нелегке завдання. Хімічна будова пеніциліну була повністю розкрита. Формула антибіотика є така:



R — умовне позначення радикала, який в пеніциліні може бути різним. Залежно від характеру радикала розрізняють пеніциліни:

F —	I —	радикал пентенил
G —	II —	„ бензил
X —	III —	„ гідроксил-бензил
K —	IV —	„ гептил

Найактивнішим з них є пеніцилін II.

Після того, як хіміки з'ясовують будову якого-небудь препарату, виникає звичайно ще важче завдання — його штучне одержання з простіших речовин — хімічний синтез.

Синтез пеніциліну виявився дуже складним. За роботу одночасно взялося багато хіміків. Після ряду невдалих спроб у 1946 році синтез пеніциліну було здійснено. Однак останній виявився надто дорогим і не вигідним для промислового виробництва.

Вивчення антибактеріальних властивостей пеніциліну показало, що він має надзвичайно широкий діапазон дії. Це значить, що згубній дії антибіотика піддається дуже велика кількість різних бактерій — значно більше, ніж дії сульфаніламідів.

Пеніцилін є найсильнішим антибіотиком щодо великої групи так званих грам-позитивних мікробів, тобто таких мікроорганізмів, які завдяки певним хімічним властивостям можуть забарвлюватися особливими фарбами за способом Грама. До грам-позитивних мікробів належать збудники сепсису — стафілококи, стрептококи і пневмонії (запалення легенів) — пневмококи. Пеніцилін згубно впливає також на деякі грам-негативні (що не забарвлюються за Грамом) коки: збудники менінгіту (запалення оболонки мозку) — менінгококи і гонореї — гонкоки. До дії пеніциліну чутливі також дифтерійна паличка і збудник сифілісу — бліда спірохета. Інші спірохети також піддаються впливу пеніциліну. До них належить, наприклад, збудник поворотного тифу. Пеніцилін впливає і на сибіркову бацилу. Таким чином, пеніцилін має значну антибактеріальну активність щодо найрізноманітніших мікробів. Все-таки багато видів бактерій не піддаються дії чудесного антибіотика. До пеніциліну стійкі збудники найважчого ворога людства — туберкульозу, мікроби чуми, паратифу, бруцельозу, туляремії, багато вірусів і інші мікроорганізми.

Цікаво зазначити, що деякі бактерії виділяють особливі речовини, здатні руйнувати пеніцилін. Так, у 1940 році було встановлено, що з мікробних тіл кишкової палички може бути добутий фермент — пеніциліназа, який швидко руйнує пеніцилін. Особливо багато пеніцилінази міститься у фільтраті культури сінної палички. Після відкриття бактеріального ферменту, який руйнує пеніцилін, стало ясно, чому зараження пеніцилінової плісені побічними мікробами зменшує активність препарату.

Виняткову теоретичну і практичну важливість має питання про характер дії пеніциліну, про механізм його впливу.

Необхідно завжди мати на увазі, що організм хворого є тим середовищем, в якому відбувається взаємодія пеніциліну і мікробів і яке активно бере участь в цій взаємодії. Макроорганізм завжди бере активну участь в хіміотерапевтичному ефекті антибіотиків. Механізм дії пеніциліну слід розглядати як винятково складну взаємодію між препаратом, організмом хворої людини і мікроорганізмами, що викликали хворобу.

Стан макроорганізму і в першу чергу нервової системи, що організовує його життєдіяльність, має при цьому вирішальне значення.

Професор Касірський так визначає суть хіміотерапії: «...процес хіміотерапії не вичерпується, вірніше не обмежується, впливом тільки на збудника хвороби. Безсумнівні також багатоманітні реакції самого організму на введення хіміопрепарату, які виявляються в стимуляції рефлексорним шляхом його нейротрофічних імунних механізмів, або, навпаки, при інтоксикації (побічній дії)—придушенні цих механізмів».

Вплив пеніциліну перебуває також в залежності від стану розмноження бактерій. На мікробів, які перебувають в «сонному» стані, пеніцилін не діє. Цим пояснюється той факт, що пеніцилін сильніше діє при підвищенні температури, коли розмноження мікробів відбувається більш інтенсивно. Під впливом пеніциліну бактеріальні клітини змінюють свою форму, набухають, видовжуються, втрачають свою звичайну конфігурацію. При цьому, якщо вони зразу не гинуть, то стійкість їх до різних впливів значно знижується, і людський організм з допомогою фагоцитів (клітин-поглиначів) легко з ними справляється і викликає їх остаточну загибель. Антимікробна дія пеніциліну здійснюється не зразу після введення його в організм людини. Проходить, звичайно, кілька годин до прояву пеніцилінового ефекту. Цей період захованого впливу препарату називають латентним.

Відмінною особливістю дії пеніциліну від сульфаніламідних препаратів є те, що білкові речовини — гній, кров, продукти розпаду тканин не зменшують сили його впливу, в той час як дія сульфаніламідів в присутності зазначених речовин значно знижується. Ця обставина має велику теоретичну і практичну цінність, тому що, з одного боку, вона робить успішним застосування пеніциліну в тих випадках, коли не ефективні сульфаніламідні сполуки, а, з другого боку, допомагає з'ясувати деякі особливості тонкого механізму його дії.

Суть дії пеніциліну на мікробну клітину вивчена ще недостатньо. Безсумнівно, що пеніцилін робить вплив на обмін речовин певних бактерій. Однак, встановити, які саме ланки обміну бактеріальних клітин уражаються під впливом пеніциліну, які «точки прикладання» має антибіотик у мікробному тілі,— надзвичайно трудно. Найбільшу популярність у теперішній час має теорія, яка пояснює дію пеніциліну на мікроби зв'язуванням сульфгідрильних (тобто таких, що містять сірку

і водень) SH-груп ферментів бактерій і припиненням внаслідок цього різних ферментативних процесів. Це доводиться тим, що в присутності речовин, які містять сульфгідрильні групи, пеніцилін перестає впливати на бактерії, тому що він зв'язується уже з сполуками, що містять SH-групи. Все ж лишається незрозумілим, чому пеніцилін не уражає сульфгідрильні ферменти тканин організму людини. Поглиблення наших знань у цьому питанні повинно пролити світло на сутність хіміотерапевтичної дії антибіотиків. Уже в теперішній час не викликає сумнівів важлива роль хворого організму при здійсненні хіміотерапевтичного ефекту.

Великою перевагою пеніциліну в порівнянні з іншими хіміотерапевтичними препаратами є його дуже мала отруйність для людини. Всі відомі досі хіміотерапевтичні засоби в тій чи іншій мірі справляли шкідливу дію на організм тварин і людини. Сальварсан і новарсенол, які застосовувалися для лікування сифілісу, хінін, акрихін і плазмоцид—засоби для лікування малярії, і навіть сульфаніламідні препарати мають певну токсичність. Побічні небажані явища при лікуванні пеніциліном можуть виникати здебільшого при введенні в організм недостатньо очищених препаратів. Чим краще очищений пеніцилін, чим менше домішок він має, тим нешкідливіший він. В місці введення малоочищених препаратів пеніциліну починається іноді сильний біль, в ряді випадків настає озноб і підвищується температура, хворий скаржиться на головний біль, загальну розбитість; можуть проявлятися різного характеру шкіряні висипи; в крові збільшується кількість особливих білих кров'яних тілець—еозінофілів. Через кілька днів всі зазначені явища звичайно благополучно проходять, але в деяких випадках вони можуть проходити досить тяжко. В дуже рідких випадках після лікування пеніциліном спостерігаються віддалені токсичні реакції з боку організму. Вони проявляються поганим самопочуттям, легкою лихоманкою, прискореним серцебиттям, появою висипу, болю в суглобах і ін.

Всі зазначені ускладнення при лікуванні пеніциліном залежать в багатьох випадках від недостатнього очищення препарату і від вмісту в ньому деяких домішок. Добре очищений пеніцилін дуже рідко робить шкідливий вплив на організм. Останнім часом препарати пеніциліну випускаються в продаж тільки після того, як проведено їх випробування на тваринах для доказу відсутності в них пірогенних (підвищуючих температуру) речовин. Треба все ж визнати, що біль на місці введення, а іноді і тромбофлебіти (особлива форма запалення і

закупорки вен) можуть виникати навіть при введенні в організм великих доз і високих концентрацій розчинів пеніциліну дуже високої очистки і навіть кристалічного препарату. Однак, в цьому відношенні пеніцилін вигідно відрізняється від інших фармакологічних речовин тим, що терапевтична широта його дії, тобто відстань від лікувальної дози до токсичної, дуже велика.

Дія хіміотерапевтичних речовин залежить не тільки від впливу їх на мікроорганізм. В теперішній час не можна погоджуватись з уявленням Ерліха про ліки як про «чарівні кулі», які немовби летять в безповітряному просторі. Залежно від шляхів і швидкості всмоктування ліків, від особливостей їх перетворення в організмі, від швидкості виділення препарату, одним словом, залежно від «долі» ліків в організмі і від реактивності останнього перебуває антимікробна дія. У зв'язку з цим важливо знати не тільки дію лікарської речовини на мікроорганізми в пробірці, але необхідно також простежити її терапевтичний ефект в організмі людини і тварини, де буде здійснюватись її терапевтичний вплив. Концентрація лікарських речовин в органах і тканинах визначається величиною дози препаратів, шляхами і частотою їх введення, швидкістю всмоктування ліків, характером розподілу їх в організмі, хімічними їх перетвореннями, швидкістю і особливостями їх виділення. Всі ці питання важливо було вивчити для проведення правильного лікування пеніциліном.

Вивчення питань впливу пеніциліну, як і інших лікарських речовин, на фізіологічні процеси в здоровому і хворому організмі становить завдання фармакології.

В теперішній час можна вважати встановленим, що для ефективною терапії пеніциліном в 1 мл. плазми крові при стрептококових, пневмококових і гонококових інфекціях повинно міститись не менше 0,05—0,1 OD, при важких стафілококових інфекціях—0,2—0,3 OD, при сифілісі—0,6—0,8 OD пеніциліну. Такі концентрації антибіотика у плазмі можна одержати при введенні у м'яз в першому випадку 100—200 тисяч одиниць препарату, у другому і третьому — відповідно 200—300 тисяч і 1 млн. одиниць на добу. Було б, однак, неправильно вводити всю добову дозу пеніциліну за один раз, тому що при цьому препарат швидко зникав би з тканин, що не дало б змоги підтримати його концентрацію протягом необхідного часу. Тому доводиться вдаватись до внутрішньом'язового введення пеніциліну кожні 3—4 години, тобто 6—8 раз на добу. Можна вводити пеніцилін і внутрішньовенно, однак

в останньому випадку концентрація його в крові дуже швидко падає. Іноді вдаються до безперервного введення препарату у вену по краплинах з особливого приладу, при цьому вдається досягти з максимальною швидкістю найбільшої концентрації препарату в крові і тканинах. Приймання пеніциліну всередину до останнього часу було неможливе, тому що в шлунку він руйнується соляною кислотою. Однак, хіміки все ж прагнули одержати такі препарати пеніциліну, які можна було б приймати через рот, і які довго циркулювали б в організмі, внаслідок чого їх можна було б вводити рідше, бо часті внутрішньом'язові і внутрішньовенні введення болючі і неприємні для пацієнтів, а також утруднені, особливо при лікуванні пеніциліном дома.

В цьому відношенні досягнуто значних успіхів. Радянським вченим (І. Г. Руфанов та ін.) вдалося розробити ряд ефективних способів подовження дії пеніциліну. В останній час з метою пролонгування (подовження) дії пеніциліну пропонують вводити пеніцилін у м'яз разом з кров'ю, плазмою або суспенсією еритроцитів. Добрі результати дає також введення пеніциліну в зону тканинної геморагії, одержаної з допомогою банок. Ефективне підшкірне введення пеніциліну, приготовленого на 1—2% розчині пірамідону. Таке введення дає можливість обмежити кількість пеніцилінових ін'єкцій з 6—8 на добу до 2—3. Останнім часом проф. З. В. Єрмольєвою та її співробітниками одержано новий препарат новоцилін, що являє собою суспенсію пеніцилінової солі новокаїну в персиковій олії. Цей препарат забезпечив перебування пеніциліну в крові на протязі 36—48 годин. Розробка радянськими хірургами методів подовження дії пеніциліну є одним з найважливіших досягнень останнього часу. Застосування цих методів полегшує страждання хворих, спрощує роботу медичного персоналу і сприяє економному витрачання препарату.

У Радянському Союзі налагоджено виробництво пеніциліну в таблетках, які не розкладаються соляною кислотою в шлунку і які, отже, можна вживати всередину. Ефективність пеніциліну при введенні його в таблетках нижча, ніж при внутрішньом'язовому або при внутрішньовенному введенні, однак, у ряді випадків таблетки з пеніциліном можуть бути з успіхом застосовані.

Окрім зазначених найпоширеніших методів, пеніцилін може бути застосований шляхом закапування в ніс, на язик або під язик (без проковтування). Такими шляхами препарат вводиться у дітей; для дорослих такий шлях виявляється недо-

статньо ефективним. При інфекціях дихальних шляхів з успіхом застосовують інгаляцію (вдихання) розпиленого пеніциліну, однак при загальних інфекційних процесах одного введення препарату звичайно недостатньо.

Для лікування інфектованих ран і деяких інших поверхневих патологічних процесів пеніцилін може бути застосований місцево у вигляді розчинів (ванночки, компреси і полоскання). Препарат можна вводити також в різні порожнини організму—у порожнину плеври, очеревини, суглобів. Це доцільно в тому випадку, коли інфекційне начало гніздиться у відповідних порожнинах або в їх оболонках.

При деяких особливо тяжких інфекціях центральної нервової системи вдаються до введення пеніциліну у спинно-мозкову рідину або в мозкові шлуночки.

Який би спосіб введення пеніциліну не було обрано, слід пам'ятати, що однією з найважливіших умов успіху лікування є наявність у крові і органах достатньої концентрації препарату. При низькому вмісті пеніциліну в організмі бактерії можуть поступово пристосуватися до існування в нових умовах і змінити свій обмін речовин таким чином, що в дальшому і високі концентрації препарату не викличуть їх загибелі. Іншими словами, низькі концентрації пеніциліну можуть сприяти появі в організмі так званих пеніциліностійких мікробів. Тому при лікуванні пеніциліном необхідно боятись не передозування препарату, а, навпаки, застосування його в недостатніх дозах. Слід рішуче боротись із застосуванням малих доз пеніциліну, які, за даними деяких лікарів, нібито також дають блискучий ефект. Навіть при інфекціях сечових шляхів, коли в них легко створюються великі концентрації пеніциліну, слід вводити його у великих дозах. Не треба забувати також і про другу необхідну умову лікування пеніциліном: дія навіть дуже високих концентрацій препарату буде ефективна лише в тому випадку, коли вона достатньо тривала. Цікаво зазначити, що за найновішими поглядами (Гаузе) нема необхідності підтримувати постійну концентрацію пеніциліну в крові безперервно. Добрий ефект одержувався і тоді, коли концентрація препарату впроміжку між ін'єкціями знижувалась до нуля.

В теперішній час радянські лікарі мають великий досвід клінічного застосування пеніциліну.

Великих успіхів було досягнуто при лікуванні пеніциліном сепсису (зараження крові). Особливо важливо своєчасно застосувати пеніцилін при сепсисі, викликаному стафілококами, тому що цей вид сепсису не піддається лікуванню іншими

препаратами. Чудово діє пеніцилін при запаленні легенів, менінгіті, гонореї. В цих випадках використання пеніциліну необхідно тоді, коли сульфаніламідні препарати не справляють лікувальної дії, тобто у сульфамідорезистентних або сульфамідотривких випадках відповідних інфекцій. Буває так, що при неправильному лікуванні гонореї сульфідіном мікроби, які викликають захворювання, можуть пристосуватись до життя в присутності сульфідіну і препарат перестав діяти. Застосування пеніциліну у цих випадках приводило до швидкого видужання. Добрий ефект при гонореї дає також приймання спеціальних таблеток пеніциліну всередину. Застосування пеніциліну при гнійному менінгіті і абсцесах мозку також дає сприятливий результат, особливо при введенні його у сонну артерію за методом академіка Бурденка (1878—1946 рр.).

Пеніцилін є одним з наймогутніших засобів для лікування сифілісу. Правда, з цією метою необхідно застосовувати досить великі дози антибіотика. Деякі позитивні результати дало застосування пеніциліну при найтяжчому захворюванні серця — підгострому септичному ендокардиті. Пеніцилін з успіхом застосовується також при деяких дитячих захворюваннях: при сепсисі у новонароджених, при септичних формах скарлатини та дифтерії, при септичних ускладненнях кору і коклюшу, при запаленні легенів і плеври, які не піддаються лікуванню сульфаніламидами, і при менінгітах. Широко використовується і місцеве застосування пеніциліну. Воно дало добрий ефект при інфектованих ранах та опіках, при остеомиєлітах (запалення кісткового мозку) та інших хірургічних та шкірних захворюваннях (фурункулах, гнійних виразках).

З успіхом застосовується пеніцилін у вигляді розчинів (ванночки і краплі) при деяких очних захворюваннях, як, наприклад, при запаленні слизової оболонки очей, кон'юнктивіті і при запаленні повік — блефариті. Вливання пеніциліну у порожнину плеври, в порожнину суглобів рекомендується при гнійних запальних процесах, після попереднього очищення їх від гною. Слід відзначити сприятливу дію пеніциліну при найтяжчому ускладненні ран — газовій гангрені, що викликається анаеробними мікробами, тобто такими, що живуть без доступу кисню. Однак, на випадок газової гангрені, поряд із застосуванням пеніциліну, необхідно також хірургічне втручання і застосування протигангренної сироватки.

Отже, пеніцилін виявився дійовим засобом лікування багатьох інфекційних захворювань. Все-таки цей антибіотик в жодному випадку не є панацеєю, тобто засобом для лікування

всіх хвороб або всіх випадків одного і того ж захворювання. Туберкульоз, грип, коклюш, туляремія, бруцельоз і ряд інших інфекцій не піддаються лікуванню пеніциліном. У великій мірі успіх пеніцилінотерапії залежить не тільки від виду мікроба-збудника, але і від чутливості до пеніциліну різних штамів (різновидностей) одного і того ж виду мікроорганізму. Так, одні штами стафілококів у 250 разів менш чутливі до антибіотика, ніж інші. Те саме можна сказати і про різновидності стрептококів. Ці дані про різну чутливість штамів одного і того ж мікроба до пеніциліну до певної міри пояснюють не-однаковість ефекту пеніцилінотерапії при одному і тому ж захворюванні у різних суб'єктів. У теперішній час лікар має можливість перед початком лікування пеніциліном провести бактеріологічне дослідження і встановити чутливість штамів мікробів, які викликали дане захворювання, до пеніциліну. При цій умові можна найкраще визначити оптимальне дозування пеніциліну стосовно до даного випадку захворювання. Необхідно, однак, завжди мати на увазі, що лікувальний ефект пеніциліну у значній мірі залежить і від реактивності даного організму хворої людини і, зокрема, від стану його центральної нервової системи.

Відкриття пеніциліну дало людству чудовий засіб для лікування великої кількості інфекційних хвороб. Перед радянськими вченими було поставлено трудне завдання — налагодити виробництво пеніциліну у такій кількості, щоб зробити його доступним для всього населення. Наші хіміки спільно з працівниками медичної промисловості з честю справились з цим завданням. В теперішній час у нашій країні працюють спеціальні заводи, які випускають мільярди одиниць вітчизняного пеніциліну високої якості.

Пеніцилін — не єдиний антибіотик, одержаний з плісених грибків; існує безліч інших видів «цілющої» плісені, які утворюють активні антибіотичні речовини. Останнім часом вдалося одержати кілька антибіотиків типу пеніциліну (альбоміцин та ін.). Властивості їх старанно вивчаються. Не виключена можливість, що деякі з пеніциліноподібних речовин стануть у пригоді людству не менш, ніж пеніцилін. В Інституті мікробіології Академії наук УРСР співробітники інституту Н. М. Підоплічко та В. О. Білай одержали ще один антибіотик з плісені — мікроцид, який застосовується місцево, при інфектованих ранах, опіках, обмороженнях, гнійничкових захворюваннях шкіри, флегмонах, панариціях і інших хворобливих процесах.

IV. Стрептоміцин

Відкриття і одержання такого могутнього засобу в боротьбі з бактеріальними захворюваннями, як пеніцилін, спонукало до дослідження нових антимікробних засобів. Пеніцилін не знищує збудників деяких хвороб, які до останнього часу є лихом людства. До цих хвороб в першу чергу треба віднести туберкульоз. Учені здавна намагалися відшукати засіб для лікування цієї тяжкої хвороби. Однак всі ці спроби довгий час залишались безрезультатними. Ні сульфамідні препарати, ні пеніцилін не допомагали при туберкульозі. Один час великі надії покладали на хімічні сполуки, до складу яких входить сульфонова група (SO_2). Однак лікарів незабаром спіткало розчарування. Сульфони виявилися дійовими тільки при штучно викликаному туберкульозі морських свинок і мало допомагали при туберкульозі людини. Багато інших хімічних засобів також не давали ефекту при туберкульозі.

Останнім часом для лікування туберкульозу запропоновано нову хімічну сполуку — парааміносаліцилову кислоту (ПАСК). В ряді випадків застосування цієї кислоти дає дуже добрий ефект. Про значення ПАСК для лікування туберкульозу мова буде йти далі.

Разом з хіміками засоби для лікування туберкульозу намагалися відшукати і мікробіологи. Їх зусилля врешті-решт увінчались значним успіхом: було одержано новий активний антибіотик — стрептоміцин, який виявився дійовим засобом для лікування деяких форм туберкульозу і ряду інших інфекційних захворювань.

Ще в 1914 році київський бактеріолог Країнський відкрив особливий вид променистого грибка *Streptomyces griseus*. У 1941 році радянський дослідник Красильников описав антимікробну властивість цього виду променистого грибка. Пріоритет Красильникова в цьому питанні цілком визнаний Вакманом, якому у 1944 році з двох штамів актиноміцетів *Streptomyces griseus* вдалося виділити нову, надзвичайно активну антибіотичну речовину, названу ним стрептоміцином. Стрептоміцин має сильнішу антибактеріальну дію, ніж раніше відомі антибіотики з променистих грибків. Отруйність його виявилася дуже невеликою, але, що особливо цінно, його хіміотерапевтичний вплив поширювався на ті грам-негативні бактерії, які не піддавалися дії пеніциліну. Незабаром були

знайдені методи вирощування грибка і очищення стрептоміцину, а дальша робота в галузі вивчення антибіотика привела до виділення його в кристалічному вигляді і до з'ясування його хімічної будови. За хімічним складом — це складна органічна сполука.

Мікробіологічні дослідження показали, що стрептоміцин має значну антимікробну дію щодо великої кількості різних мікробів, він убиває стрептококів і стафілококів, кишкову, тифозну і паратифозну палички, згубно впливає на збудників бруцельозу, туляремії, чуми, грипу, туберкульозу та інших найтяжчих захворювань. Таким чином, стрептоміцин виявився дійовим як щодо грам-позитивних, так і щодо грам-негативних мікробів, включаючи і кислотривкі, які не піддаються впливу ніяких інших препаратів. До останніх належить збудник туберкульозу людини — *Mycobacterium tuberculosis hominis*. Однак, не слід вважати, що в стрептоміцині ми одержали засіб, який вбиває всі бактерії. Багато з них не піддаються дії антибіотика. Так, наприклад, стрептоміцин слабо впливає на бактерії, які утворюють спори, і не діє на грибки і віруси.

Найбільший інтерес викликало повідомлення про згубну дію стрептоміцину на туберкульозну паличку. Численні невдачі і розчарування у справі одержання протитуберкульозних засобів змусили багатьох поставитись з недовір'ям і до повідомлення про протитуберкульозну дію стрептоміцину. Роботи по вивченню хіміотерапевтичної дії стрептоміцину пройшли кілька етапів. Перший етап полягав у встановленні антимікробної активності стрептоміцину у пробірці. За одиницю активності була прийнята активність 1γ (гами), тобто одної мільйонної частини грама хімічно чистого стрептоміцину. Один грам такого препарату містить 1 млн. одиниць. Дослідження дії стрептоміцину в пробірці показало, що повна затримка росту туберкульозних бацил відбувається при вмісті 0,2—1 одиниці препарату в 1 мл. середовища.

Другим етапом було вивчення дії стрептоміцину на тваринах, заражених туберкульозом (експериментальна терапія). З 25 морських свинок, заражених туберкульозом, яким було введено стрептоміцин, загинули всього дві і то з інших причин. З інших 25 свинок, залишених без лікування, загинуло 17. В той час, як у всіх тварин, що не лікувалися (як у тих, що загинули, так і в забитих), при розтині в органах були виявлені найтяжчі туберкульозні ураження, у свинок, лікованих стрептоміцином, більше, ніж у половини випадків, взагалі не

було помітно будь-яких змін. Таким чином, при експериментальному туберкульозі морських свинок стрептоміцин виявився більш дієвим засобом, ніж всі раніш відомі. Однак, дані, одержані на тваринах, ще не можуть бути перенесені на людину. Так, наприклад, туберкульоз морських свинок взагалі легше піддається впливу різних лікарських препаратів. При експериментальному туберкульозі цих лабораторних тварин порівняно добрий ефект було одержано і від так званих сульфонових сполук (промін, промізол та інш.). В той же час ці препарати виявилися малоефективними при туберкульозі людини. Тому для встановлення лікувального впливу стрептоміцину, останній необхідно було випробувати при різних формах туберкульозу в людини.

Це — третій етап випробування лікувальної дії антибіотика, на підставі якого можна було б одержати остаточні висновки про його терапевтичну цінність.

В теперішній час з безсумнівною встановлено сприятливу дію стрептоміцину при туберкульозному менінгіті. Це найтяжче захворювання звичайно уражає дітей. Ще зовсім недавно воно вважалось невидужним, і ось з 1947 року в дитячих клініках ряду міст Радянського Союзу було організовано лікування стрептоміцином дітей, які захворювали туберкульозним менінгітом. Здебільшого результат виявився успішним — діти вижили, а деякі з них цілком видужали.

Добрий ефект одержано також від стрептоміцину при туберкульозному ураженні гортані — одної з найтяжчих форм туберкульозу. Є дані про сприятливу дію стрептоміцину при туберкульозі горла, при міліарному туберкульозі, при туберкульозному ураженні нирок та сечових шляхів, при свіжих інфільтративних (з запальним набряком) формах легеневого туберкульозу.

Необхідно відзначити, що лікування легеневого туберкульозу стрептоміцином вимагає тривалого застосування великих доз препарату.

Хоча токсичність стрептоміцину порівняно невисока, все ж при введенні недостатньо очищеного препарату або при тривалому введенні великих доз кристалічного антибіотика можуть спостерігатися побічні токсичні явища: нудота, блювання, головний біль і загальне нездужання, прискорене серцебиття, висипи, які нагадують кропив'янку, і більш важкі реакції — ураження слуху і порушення здатності підтримувати рівновагу.

При лікуванні стрептоміцином може виникнути ще одно небажане явище — при тривалому застосуванні препарату, зокрема в недостатньо високих дозах, може розвинутись звикання до нього чутливих мікробів. Воно виражається в тому, що мікроорганізми перестають піддаватися впливу антибіотика. Це звикання мікробів стійко тримається, і в дальшому не тільки хворі, але й усі, що заразилися від них, не піддаються дії препарату. Тому стрептоміцин не слід застосовувати при таких туберкульозних ураженнях, наприклад, легенів, при яких можна досягти успіху іншими методами лікування. Взагалі в теперішній час питання про лікувальну дію стрептоміцину при туберкульозі легенів і деяких інших формах туберкульозу перебуває в стадії розв'язання. Однак, безсумнівно, що в окремих випадках туберкульозу застосування антибіотика дає блискучий ефект і є найуспішнішим видом терапії цього найлютішого ворога людства. Застосовується стрептоміцин звичайно внутрішньом'язово (в дозі 0,25—0,5 грама, до 1 грама на добу) тільки за призначенням лікаря.

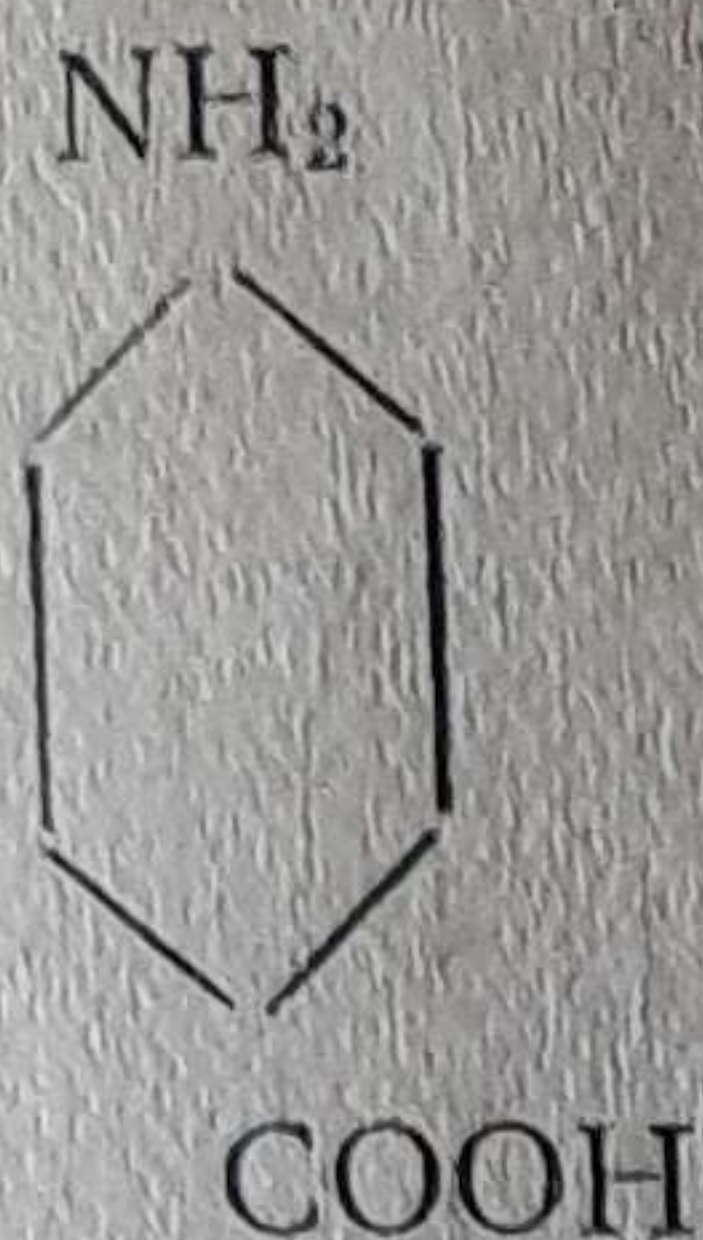
Добрі результати одержані при лікуванні стрептоміцином туляремії — дуже тяжкого інфекційного захворювання, що супроводиться гарячкою і вкриванням виразками лімфатичних залоз. При цьому захворюванні стрептоміцин є найефективнішим з відомих на сьогодні лікувальних засобів.

Стрептоміцин діє при бруцельозі — тяжкому септичному інфекційному процесі, що уражає багато органів, менінгіті, сульфамідостійкій дизентерії, при інфекціях сечових шляхів. Крім того, стрептоміцин позитивно впливає при запаленні очеревини (перитоніт), при гнійному запаленні плеври, при абсцесах печінки і запаленні жовчних шляхів. До лікування стрептоміцином стафілококових, пневмококових, гонококових і менінгококових інфекцій вдаються в тих випадках, коли збудники цих хвороб стійкі до сульфаніламідних препаратів і до пеніциліну.

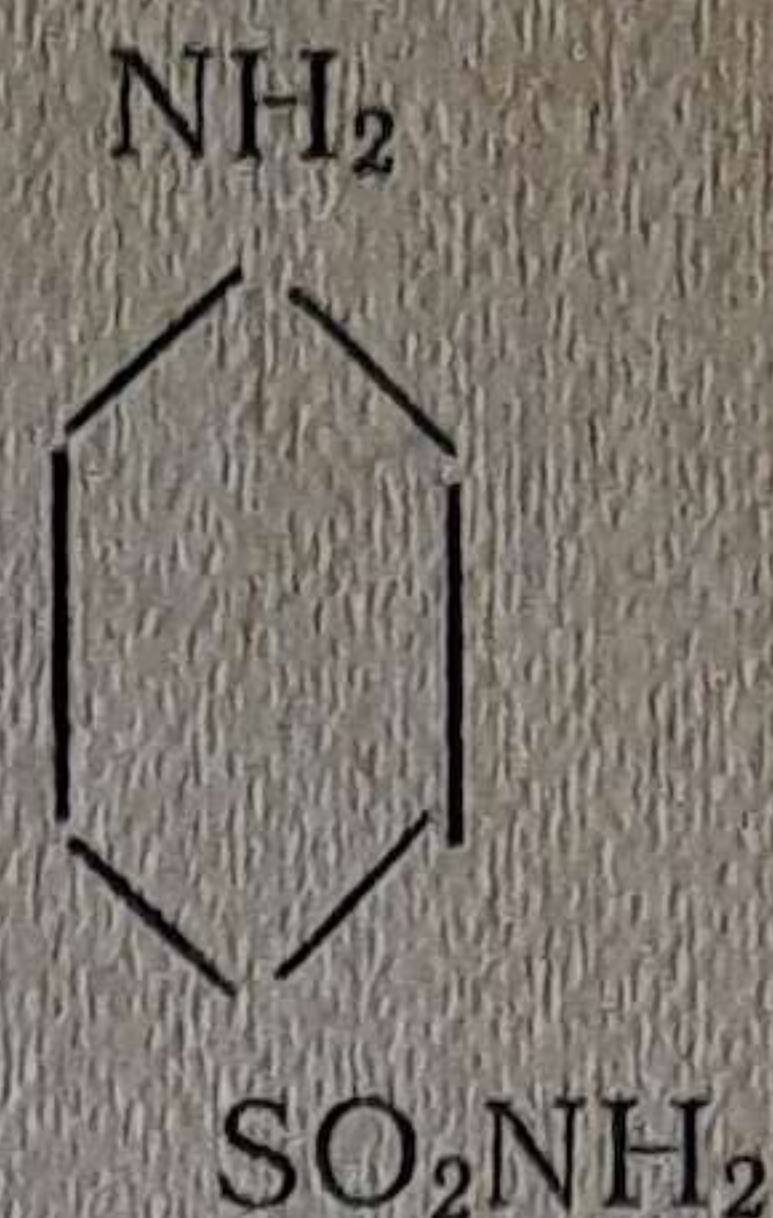
Випускається стрептоміцин у флаконах в спеціальній упаковці. Перед застосуванням вміст флакону розчиняють в кількох мілілітрах стерильної свіжодистильованої води або фізіологічного розчину і вводять у м'яз.

Дослідження радянських вчених показують, що ліки з променистих грибків мають ряд чудових якостей, які вже частково використані і які слід ще ширше використати в медицині. З актиноміцетів в останній час одержано ще один антибіотик, що має цінні лікувальні властивості, — хлороміцетин.

бензойної кислоти замінити групу COOH на групу SO_2NH_2 , щоб з речовини, яка сприяє росту і розвитку мікробів, одержати антимікробний засіб (див. формулу).



Параамінобензойна кислота

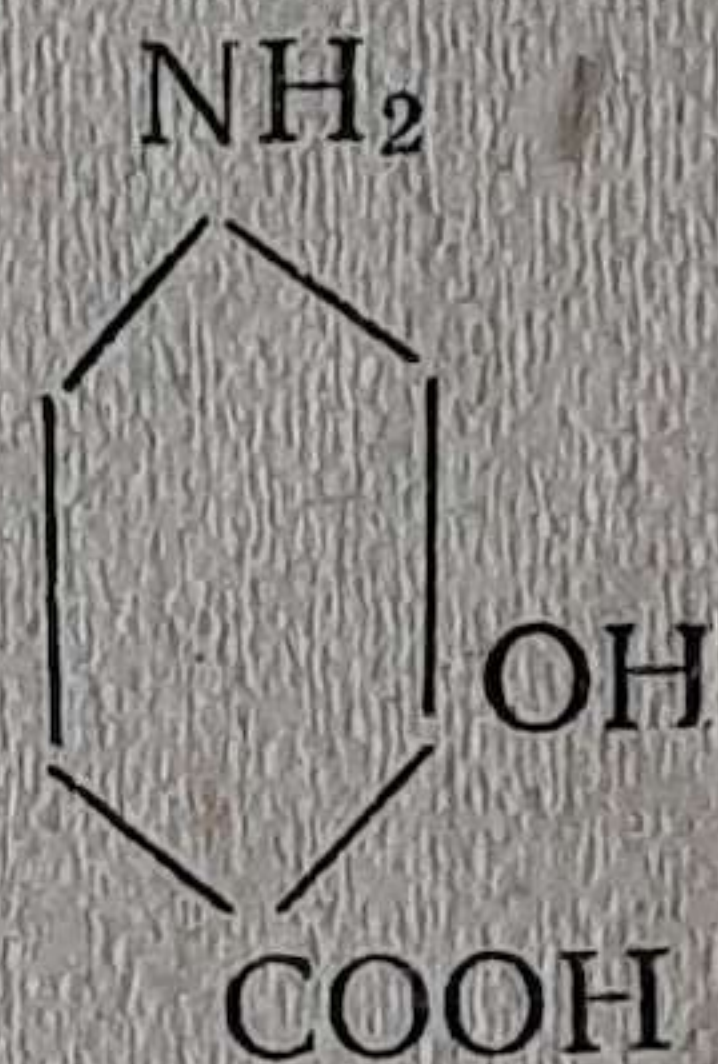


Білий стрептоцид (сульфаніламід)

В 40 роках нашого століття було з'ясовано, що в обміні речовин туберкульозної бактерії важливу роль відіграють бензойна і саліцилова кислоти. І ось виявилось, що одна з похідних саліцилової кислоти — парааміносаліцилова кислота (ПАСК) має виражену антимікробну дію щодо туберкульозних бацил. В хімічному відношенні ПАСК відрізняється від саліцилової кислоти наявністю однієї зайвої групи NH_2 (див. формулу).



Саліцилова кислота



Парааміносаліцилова кислота

І цього виявляється досить, щоб речовина, яка благотворно впливає на мікроба, перетворилась в сильну отруту для цього ж мікроба; необхідно, однак, завжди мати на увазі, що терапевтичний ефект ПАСК при туберкульозі не можна звести тільки до дії препарату на туберкульозні бактерії, тому що велику роль в боротьбі з інфекцією відіграє організм хворої людини або тварини.

Дослідження на тваринах показали дуже малу токсичність (отруйність) парааміносаліцилової кислоти. Разом з тим ПАСК виліковував тварин від штучно викликаного туберкульозу. Застосування ПАСК в клініці показало високу ефективність препарату при деяких формах туберкульозу людини

(фіброзно-кавернозна форма туберкульозу легенів, туберкульоз нирок і ін.). Необхідно зазначити, що застосування ПАСК дає добрий результат в деяких випадках навіть тоді, коли неефективним виявляється стрептоміцин. Важливо також те, що в порівнянні з стрептоміцином ПАСК має більш низьку токсичність і звичайно не викликає, подібно до стрептоміцину, звикання мікроорганізмів. Іноді прекрасний ефект одержується від поєданого застосування ПАСК з стрептоміцином. Застосовується ПАСК за вказівкою лікаря довгий час (кілька місяців) всередину по 12—15 грамів на день і більше. Виробництво ПАСК в теперішній час повністю освоєно радянською промисловістю. Найближче майбутнє покаже, наскільки виправдає себе ПАСК в терапії туберкульозу.

Останнім часом радянські хіміки синтезували ще один хіміотерапевтичний препарат для боротьби з туберкульозом — тібон. Цей препарат уже з позитивним результатом був випробуваний в експерименті на заражених туберкульозом тваринах і в теперішній час починає застосовуватись в клініках. Добрі результати одержані від лікування тібоном туберкульозу гортані (так званих горлових сухот), а також при туберкульозі слизової ділянки рота, кишечника і сечового пухиря.

Стрептоміцин, ПАСК, тібон значно збагатили наші можливості у боротьбі з такою тяжкою хворобою, як туберкульоз. Необхідно, однак, завжди пам'ятати, що запорукою успішного лікування цього захворювання є організація правильного гігієнічного режиму хворих і лікувального харчування. Треба завжди пам'ятати, що ми лікуємо не хворобу, а хвору людину, боремося з хворобою, усуваючи можливі умови її виникнення, тобто ведемо профілактику.

V. Граміцидин

Ще до того, як було одержано стрептоміцин, в 30-х роках нашого століття вчені почали працювати над виділенням антибіотиків з ґрунтових бактерій. Останні, як відомо, розщеплюють різні речовини, починаючи з найскладніших і кінчаючи найпростішими. Ці речовини використовуються ґрунтовими мікробами для живлення і побудови свого тіла. Ця обставина навела вчених на думку шукати серед ґрунтових мікробів таких, які виробляють активних антибіотиків. Напружені дослідження і копіткі шукання привели, нарешті, до одержання активного антибіотика — тиротрицину, а потім — до виділення граміцидину.

Граміцидин належить до антибіотичних речовин, які утворюються ґрунтовими бактеріями. Граміцидин С, або радянський граміцидин, був виділений в 1942 році радянськими дослідниками професором Г. Ф. Гаузе та І. Г. Бражниковою.

Після виділення нового антибіотика почалася інтенсивна робота по вивченню його хімічних та антибактеріальних властивостей. Робота ця увінчалася успіхом і незабаром привела до відкриття його хімічної формули. Граміцидин С виявився речовиною більш простої будови, ніж відкритий дещо раніш за кордоном граміцидин Дюбо.

Граміцидин С є кристалічним поліпептидом, який складається з 5 амінокислот, що утворюють циклічну сполуку. Американський граміцидин складається з 24 амінокислот. Однак простіша будова радянського граміцидину зовсім не погіршує його антибактеріальних властивостей. Навпаки, він є в порівнянні з американським препаратом значно ефективнішим. Він активний не тільки щодо грам-позитивних бактерій, але дія його поширюється і на групу грам-негативних мікроорганізмів. Перевага радянського граміцидину цілком визнана як у нас, так і за кордоном.

Граміцидин С виявляє сильну антимікробну дію щодо збудників анаеробної інфекції (сюди належить найтяжче хірургічне захворювання—газова гангрена), до туберкульозних бактерій та дизентерійних паличок. Випробування радянського граміцидину при експериментальних інфекціях у тварин підтвердило його сильний хіміотерапевтичний вплив.

Цікавою особливістю граміцидину, що відрізняє його від інших антибіотиків, є повільне поширення в тканинах, яке пов'язане з великим розміром його молекул. Ця властивість граміцидину створює сприятливі умови для місцевого і порожнинного (введення у порожнину) застосування антибіотика. При цих способах застосування вдається протягом тривалого часу підтримувати в ураженому місці високу концентрацію препарату.

Граміцидин знайшов собі широке застосування у хірургічній практиці. Його застосовують для запобігання розвитку інфекції при хірургічній обробці ран, для лікування інфекційних ран та виразок, при остеомієлітах (запалення кісткового мозку), при нагноєннях після опіків.

Застосовується граміцидин тільки місцево. Для введення в організм (в кров і тканини) граміцидин непридатний, тому що має токсичну дію на кров, викликаючи руйнування червоних кров'яних тілець (гемоліз).

VI. Антибіотики з вищих рослин (фітонциди) і тваринних тканин

Антибіотики можуть бути одержані не тільки з бактерій і грибків. Виявилось, що згубну дію на мікробів роблять також речовини, одержані з рослин. Ці речовини одержали назву «фітонциди».

Слово фітонциди у перекладі означає «рослинні згубники». Назву фітонциди дано в 1928 році радянським біологом професором Токіним тим антимікробним речовинам, що містяться у вищих рослинах, на відміну від антибіотиків з бактерій та грибків.

Народна медицина уже здавна застосовує багато рослин для лікування і запобігання інфекційним захворюванням. Так, до нас дійшли відомості про те, що хірурги в період середньовіччя перед операцією катаракти (видалення кришталика) з'їдали небагато часнику або кропу, а потім дихали на око хворого. Післяопераційний перебіг при цьому проходив краще, рідше бували ускладнення—інфекції. Недавні дослідження показали, що після жування цибулі протягом 3—5 хвилин у порожнині рота зовсім зникають бактерії, які в звичайних умовах населяють ротову порожнину у величезній кількості. Наші предки—слов'яни широко застосовували цибулю і часник для лікування різних захворювань. Ряд рослин, як-от шпилькові дерева, черемуха, тополя, цибуля і інші, мають здатність справляти антимікробний вплив на відстані. Навколо них створюється зона повітря, вільна від мікробів. Якщо на відстані 2—3 мм від свіжонарізаних листків берези помістити краплину рідини, в якій плавають інфузорії-туфельки, то через 20—25 хвилин всі інфузорії загинуть.

Широкі і систематичні дослідження Токіна та його співробітників показали, що безліч рослин (цибуля, часник, хрін, редька, капуста, деревій, береза, черемуха та інші) мають антимікробні властивості. Наявність цих властивостей пояснюється тим, що представники рослинного світу в ході еволюції, як один із захисних пристосувань, виробили здатність виділяти особливі летючі бактеріовбивчі речовини—фітонциди.

Багато фітонцидів в теперішній час добре вивчені. Торопцев виділив з червоної цибулі стійку кристалічну речовину, яка у розбавленні 1:100 тисяч вбиває золотистий стафілокок і дифтерійну паличку. З головок звичайного часнику в 1945 році виділено активний антибіотик — аліцин. Цей ан-

тибіотик має антибактеріальну активність у розбавленні 1:125 тисяч. Причому він проявляє антимікробну дію проти ряду мікроорганізмів, в тому числі проти тифозної палички, на яку не діє навіть пеніцилін. Бактеріоцидні властивості часнику та цибулі переважають граміцидин. Добрі результати одержані при лікуванні інфекованих ран і хронічних виразок свіжими рослинними соками з помідорів та цитрин. У 1947 році з помідорів (в основному з листя) було виділено активний антигрибковий антибіотик — томатин. Листя цитрусових рослин (апельсини, цитрини, мандарини) містять у собі речовини, які згубно впливають на кишкову паличку, протей, стафілококів, паличку дифтерії.

Таким чином, в теперішній час виявлені цінні антимікробні властивості ряду вищих рослин. В них міститься ряд активних антимікробних сполук—фітонцидів. Багато з фітонцидів уже вдалося одержати в чистому вигляді (алілчеп, сативин та ін.). Вони в більшості випадків мають надзвичайно сильну хіміотерапевтичну дію.

Не тільки рослини, але й тваринні тканини містять антибіотичні речовини. У хрящах, сльозах, слині, в яєчному білку (відкрито російським вченим Лященком у 1902 році) та в деяких інших тканинах та рідинах тваринного організму виявлено надзвичайно активний антимікробний засіб, названий лізоцимом. В СРСР лізоцим виділений академіком Н. Ф. Гамалеєю та проф. З. В. Єрмольєвою. Лізоцим діє на різні коки, кишкову паличку, паличку сибірської виразки і на холерні вібріони з більшою силою, ніж 1% настояка йоду, 5% розчин карболової кислоти або 0,1% розчин сулеми, які є дуже сильними антисептичними речовинами. Лізоцим з успіхом застосовується у вигляді очних крапель і примочок при лікуванні деяких захворювань очей, для полоскання рота при ангінах, при запаленнях ясен, в хірургічній практиці при лікуванні ран і опіків і всередину — при дитячих проносах.

У 1946 році радянські дослідники Зільбер і Якобсон одержали активну антибактеріальну речовину з червоних кров'яних тілець — еритроцитів — е р и т р и н. Одержаний препарат уже в дуже малих концентраціях придушує ріст дифтерійної палички, стрептококів і стафілококів.

В останній час проф. З. В. Єрмольєва та її співробітники одержали новий антибіотик тваринного походження—екмолін. Він застосовується для лікування вірусного грипу. Препарат входить також до складу одної з дюрантних форм пеніциліну.

Робота в галузі рослинних і тваринних антибіотиків відкриває широкі перспективи одержання нових хіміотерапевтичних препаратів.

* * *

В теперішній час медицина має ряд ефективних антибіотичних речовин. Джерела їх одержання різні: бактерії і плісеневі грибки, променисті грибки і рослини, і, нарешті, тканини тварин. Вивчення хімічного складу антибіотиків, встановлення співвідношень між їх хімічною структурою і антибактеріальною дією відкриває шлях до синтетичного одержання нових антибіотичних засобів. В останні роки в Радянському Союзі провадяться інтенсивні дослідження по відшукуванню антибіотичних речовин, вивченню їх лікувальних властивостей. В цьому відношенні досягнуто великих успіхів і відкрито широкі перспективи для майбутнього.

Відкриття великої групи надзвичайно активних сульфаніламідних препаратів і, нарешті, ще ефективніших антибіотиків створило нову епоху в медицині. Соціалістичній охороні здоров'я, яка широко і успішно використовує для боротьби з інфекційними захворюваннями заходи санітарно-гігієнічного характеру, застосування антибіотиків забезпечує ще більшу можливість зниження захворюваності інфекціями до небувало низького рівня. Ці досягнення радянської лікарської терапії є результатом спільної творчої праці вчених різних спеціальностей — хіміків, мікробіологів, фармакологів, клініцистів. Ми можемо по праву гордитися тим, що вітчизняній радянській медицині належить велика заслуга у справі відкриття і вивчення нових лікарських речовин, в тому числі антибіотиків.

На відміну від капіталістичних країн, де антибіотики є засобом наживи і спекуляції, в СРСР створено всі умови для широкого виробництва антибіотиків на сучасному науковому і технічному рівні в цілях найширшої профілактики та лікування хвороб.



60 коп.