

## «Магическая пуля» Пауля Эрлиха (К 100-летию со дня смерти основоположника химиотерапии лауреата Нобелевской премии Пауля Эрлиха)

Т. С. Куриленко, А. В. Литвинов

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

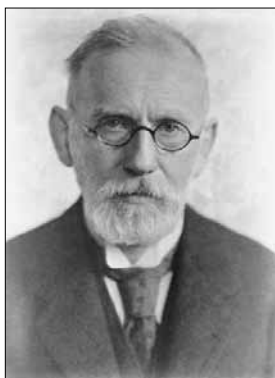
### «Magic Bullet» of Paul Ehrlich

T.S. Kurilenko, A.V. Litvinov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

*«... Мы найдем победителей бактерий  
и уничтожим инфекционные  
болезни».*

Пауль Эрлих



На протяжении многих веков врачебная практика протекает под знаком неразрывной связи медицины с химией. Уже с давних времен при лечении различных заболеваний применялись разного рода настои, отвары, примочки, состоящие, по сути дела, из химических веществ. В первой полови-

не XVI века швейцарский врач Теофраст Парацельс (1493–1541) впервые использовал свои знания по химии для объяснения «болезненных процессов» [1]. Он рассматривал болезнь как «химическое изменение содержащихся в организме различных соков», о которых в своё время писал ещё Гиппократ. Таким образом, в задачу медицины, согласно Парацельсу, входило восстановление первоначального химического состава этих соков путём применения соответствующих химических соединений, которыми являлись лекарства.

В ходе своих исследований Парацельс обратил внимание на специфичность действия ртути, которая оказалась эффективной при лечении сифилиса, но не оказывала эффекта при сыпном тифе

[2]. В связи с этим он высказал предположение о том, что каждая болезнь имеет вероятно свой специфический характер, не зависящий только от состояния организма больного. Из этого следовал важный вывод о том, что лечить болезни следует различными способами, т. е. для каждой болезни должно быть найдено свое специфическое лекарство. Теоретическим и практическим осуществлением мечты Парацельса о специфическом лекарстве для каждой болезни явились через три с половиной столетия работы Пауля Эрлиха.

Пауль Эрлих родился 14 марта 1854 года в Силезии в городе Стрехлене (в настоящее время г. Стшелин, Польша, ранее — Россия) в семье трактирщика Исмара и Розы (в девичестве Вейгерт) Эрлих [3,4]. Его дед со стороны отца был преподавателем физики и ботаники в местных учебных заведениях. Однако культ учения в семье Эрлихов не прижился и может быть поэтому где бы юный Пауль ни учился — в средней школе, Бреславльской гимназии или на медицинских факультетах университетов в Бреслау (куда он поступил в 1872 году), Страсбурга (куда он перешел через семестр), Фрейбурга или Лейпцига (где он получил в 1878 году диплом врача), везде он был одним из самых отстающих в учёбе учеников и студентов. В какой-то мере он повторил судьбу великих учёных Ньютона, Линнея, Гельмгольца и Эйнштейна, которые в свои юные годы также не проявляли интереса к обучению и не радовали окружающих своими успехами в учёбе. Решающую

Контактный адрес:

Александр Васильевич Литвинов

Эл. почта: sudom@yandex.ru

роль в выборе Паулем Эрлихом карьеры сыграл его двоюродный брат Карл Вейгерт, который, будучи бактериологом, одним из первых стал применять анилиновые красители, открытые в 1853 году, для изготовления микропрепаратов. Тут как раз и пронесли дремавшие долгие годы в душе Эрлиха дух внимательного исследователя и экспериментатора, а также влечение к обретению знаний.

Работа с красящими веществами позволила Эрлиху впоследствии описать различные формы лейкоцитов, открыть тучные клетки и создать целостную теорию кроветворения с указанием значения в нем костного мозга и лимфоидных органов. Благодаря своему таланту и наблюдательности, он смог выделить характерные признаки определенных форм лейкоцитов, что впоследствии использовалось клиницистами для диагностики и лечения заболеваний крови. Эрлихом были описаны пароксизмальная гемоглобинурия, картина крови при апластической анемии и внутрисосудистый гемолиз эритроцитов, изменения, происходящие с эритроцитами при голодании и некоторых заболеваниях. После окончания университета Эрлих стал ассистентом клиники на базе больницы Шарите в Берлине, где ему представилась возможность сотрудничать с такими известными учеными, как Траубе и Вирхов, и многому у них научиться. В это время Эрлих открыл эозинофилы крови и объяснил их участие в патогенезе аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и некоторые кожные заболевания. Кроме того, Пауль Эрлих занимался гистологией нервной системы и впервые в мире определил наличие гемато-энцефалического барьера [5].

Эрлих начал заниматься научно-исследовательской работой, результаты которой привели его в дальнейшем к феноменальному открытию, ещё со студенческой скамьи. Через четыре года после поступления на медицинский факультет в 1876 году он прочитал книгу о распределении свинца в органах отравленных животных. Изучая явления, связанные с воздействием хронического отравления свинцом на организм экспериментальных животных, он обратил внимание на избирательное окрашивание характерного оттенка некоторых органов животных. Эрлих предположил, что это свидетельствует о каком-то специфическом средстве между тканями организма и химическими соединениями. В этом же году в медицинской литературе появилось его первое сообщение о полученных результатах, которые в последующем он назвал «характером и методом распределения веществ в организме и его клетках». В последующие годы Эрлих разработал новые краски со специфиче-

ским средством к различным клеткам, благодаря которым он создал способ дифференцировки разных форм лейкоцитов, что сыграло роль в развитии гематологии. После получения медицинского диплома он был назначен на должность главного врача клиники Фридриха фон Фрерихса больницы Шарите, где продолжил свои гематологические исследования.

Защитив в Лейпциге в 1878 году диссертацию «К теории и практике гистологических окрасок», Пауль Эрлих получил степень доктора медицины. Научные успехи Эрлиха были столь значительны, что в 1882 году он удостоился особого отличия — получил звание профессора и только после этого в 1887 году был утверждён в звании приват-доцента медицинского факультета Берлинского университета. 24 марта 1882 года произошло событие, которое навсегда осталось в памяти Эрлиха. В этот день он присутствовал на заседании Берлинского физиологического общества, где Роберт Кох сообщил об открытии бациллы туберкулеза. В этом же году он предложил Коху эффективный способ окраски микобактерий туберкулёза, который используется до наших дней. В 1888 году во время лабораторного эксперимента Пауль Эрлих заразился туберкулезом и вместе с женой, Хедвигой Пинкус, на которой он женился в 1883 году, и двумя дочерьми отправился лечиться в Египет, где прожил почти два года. В это время вместо избавления от одной болезни он заболел и другой — диабетом.

В 1885 году Пауль Эрлих опубликовал свой труд «Потребность организма в кислороде», в котором сформулировал теорию боковых цепей деятельности клеток, заложившей основы иммунологии. «Мы можем предположить, что в живой протоплазме ядро со специальной структурой отвечает за специфические, свойственные клетке функции и к этому ядру присоединены наподобие боковых цепей атомы и их комплексы. Всякое действие предполагает наличие двух групп, обладающих максимальным химическим сродством, — заявлял ученый, — реакцией этих групп и обуславливается связывание. Эта аксиома связывания составляет основу моей теории боковых цепей» — писал он в этой работе. Впоследствии «боковые цепи» он назвал рецепторами, этот термин за ними и закрепился.

В 1890 году Эрлих получил приглашение Роберта Коха заняться иммунологией в руководимом им Институте инфекционных болезней. В том же году он был утвержден экстраординарным профессором Берлинского университета. В институте Эрлих проводил совместные научные исследования с Эмилем фон Берингом, открывшим антикок-

сины. Тут и пригодилась его теория боковых цепей, оказавшая в последующем большое влияние на развитие науки. Важнейшей особенностью научных работ Эрлиха этого периода явилось его представление о взаимодействии между клетками, антителами и антигенами как химическими реакциями. Его подход к теории иммунитета стал краеугольным камнем в формировании фундаментальных основ зарождающейся новой науки. Через несколько лет в 1908 году Паулю Эрлиху совместно с Ильёй Мечниковым была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За работу по теории иммунитета». В своей Нобелевской лекции он говорил: «Я надеюсь, если эти направления будут систематически развиваться, вскоре нам станет легче, чем до сих пор, разрабатывать рациональные пути синтеза лекарств» [4].

Позже Эрлих писал: «Мне бы хотелось высказаться по поводу часто замечаемого предрассудка, будто существует глубокая противоположность между гуморальным и клеточным иммунитетом. ... Только под влиянием опсоинов и цитотропных веществ бактерии становятся удобовоспринимаемыми для фагоцитоза. Здесь, стало быть, перед нами открывается такая область, где гуморальные и клеточные процессы тесно переплетаются».

Начиная с 1891 года, Эрлих работал над созданием методов лечения инфекционных болезней путем применения химических веществ, способных фиксироваться на возбудителях инфекции. Работая с метиленовой синькой в 1892 году, он заметил, что этот краситель окрашивает малярийный плазмодий и, следовательно, проникает внутрь его. Следует сказать о том, что Эрлиху к этому времени вероятно уже были известны работы русского учёного Д.Л. Романовского (1861–1921), который в своей докторской диссертации «К вопросу о паразитологии и терапии болотной лихорадки» (1891) не только использовал этот краситель при диагностике малярии, но и применял для лечения таких больных креозот.

«Средства против бактерий надо искать среди красителей. Они пристают к волокнам тканей и таким образом окрашивают материи. Так же они пристают и к бактериям и тем самым убивают их. Они прокалывают бактерии, как иглы бабочек. Поищем среди красителей. Мы найдем победителей бактерий и уничтожим инфекционные болезни» — писал Эрлих в 1892 году. Для этого, по мнению Эрлиха, нужны были четыре больших «G»: Geld — деньги, Geduld — терпение, Geschick — ловкость и Gluck — удача. Странное свойство метиленовой синьки устремляться только на одну ткань среди множества других тканей организма

послужило толчком для создания той фантастической идеи, которая в конце концов привела его к открытию «магической пули». 1892 год считается датой возникновения новой науки о лечении болезней с помощью специфических лекарств, которую Пауль Эрлих назвал химиотерапией [6].

В 1896 году Эрлих становится директором своей собственной лаборатории, носившей громкое название: «Прусский королевский сывороточный институт». Этот институт находился в Штеглице, близ Берлина, и состоял всего из двух комнат; в одной из них раньше помещалась пекарня, а в другой, поменьше, была конюшня. На следующий год он уже занимает должность советника по вопросам здравоохранения во Франкфурте-на-Майне, а в 1899 году — директора Королевского института экспериментальной терапии и одновременно исследовательского учреждения имени Георга Шпееера. Первые годы работы в этих должностях он был поглощен исследованиями по иммунитету и смежным вопросам, однако вскоре он вновь возвращается к мечте своей молодости по поиску лекарств среди красителей. «Причина всех наших неудач заключается в недостаточной точности работы. Обязательно должны быть какие-то математические законы, управляющие действием ядов, вакцин и сывороток» — писал он [7].

Эрлих стал рассуждать примерно так: почему существует избирательная способность дифтерийного токсина поражать сердечную мышцу, а столбнячного — нервные клетки? Может быть причиной этого является то, что между молекулами различных токсинов и разными по гистологическому строению клетками организма существует какое-то химическое средство? В случае верности этого предположения следовал вывод: если какие-нибудь молекулы, обнаружив химическое средство к токсинам, соединятся с ними, то микробные яды будут нейтрализованы, а ткани организма останутся здоровыми.

Такова была мудрая идея внутренней дезинфекции Эрлиха. Однако она содержала лишь один, но основной недостаток: красители во многих случаях внедрялись и в непоражённые клетки живого организма, чего нельзя было допускать. «Если есть такая краска, — фантазировал Эрлих, — которая окрашивает одну только ткань из всех тканей живого организма, то, несомненно, должна быть и такая, которая окрашивает и убивает только микробов, нападающих на этот организм». Идея существования менее ядовитых красителей манила себя своей перспективой.

В 1902 году Эрлих предложил использовать метиленовую синьку в качестве первой синте-

тической паразитотропной краски для лечения четырехдневной малярии. Этот краситель оказался губительным для малярийного плазмодия, и сам Эрлих сумел вылечить им несколько человек. Метиленовая синька применялась для лечения малярии в начале XX века. Однако во время второй мировой войны она была забракована по причине окрашивания белков глаз и мочи больных в насыщенный синий цвет. В последующем Эрлих применил для лечения экспериментального трипанозомоза трипанрот и многие другие красители. При проведении этих работ был впервые установлен факт приобретения микроорганизмами устойчивости к лечебным препаратам и значение иммунологических реакций для выздоровления.

В 1901 году Пауль Эрлих узнал об исследованиях французского физиолога Шарля Луи Альфонса Лаверана (1845–1922), который во время работы в военном госпитале в городе Константине (Алжир) в 1882 году сделал открытие о том, что малярия вызывается простейшими микроорганизмами. 5 ноября 1880 года он взял повторно кровь у молодого солдата, на этот раз во время приступа лихорадки, и обнаружил в ней сферические образования. «На периферии этих телец, — писал он, — были видны тонкие прозрачные нити, которые очень координированно двигались и, без сомнения, могли принадлежать только живым существам». Это был первый случай в мире, когда простейшие были идентифицированы как источник болезни. Некоторое время его открытие не признавалось научным сообществом. Однако в последующем за свои работы он был удостоен в 1907 году Нобелевской премии по физиологии и медицине с формулировкой: «За исследование роли простейших в заболеваниях».

Сложная и трудоемкая работа по исследованию развития и путей передачи малярийного плазмодия была проделана в 1897 году индийским врачом и паразитологом шотландского происхождения Рональдом Россом (1857–1932). За эти труды в 1902 году (на пять лет раньше Лаверана) ему была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «За работу по малярии, в которой он показал, как возбудитель попадает в организм, и тем самым заложил основу для дальнейших успешных исследований в этой области и разработки методов борьбы с малярией» [4]. Однако в связи со смертью короля Швеции Оскара II церемониал награждения был отменён. В речи, подготовленной для этого события, Лаверан писал: «В течение 27 лет я беспрестанно занимался изучением простейших паразитов человека и животных и, по-моему, без преувеличения

могу сказать, что внес существенный вклад в прогресс в этой области» [5].

После открытия возбудителя малярии Лаверан упорно работал над одноклеточными микроорганизмами трипанозомами, вызывающими у лошадей болезнь Кадера с поражением их задней части тела. Он установил, что при введении этих возбудителей мышам все они вскоре погибают. При выпрыскивании под кожу зараженным мышам мышьяка мыши также погибали, но наступало это значительно позже. Этих наблюдений было достаточно, чтобы воспламенить ум и фантазии Эрлиха. С этого момента он начинает свои восьмилетние поиски «магической пули», которые завершились блестящим успехом.

Просматривая химические журналы, Эрлих узнал о существовании нового патентованного средства под названием «атоксил» («неядовитый» — лат.). Сообщалось, что это средство убивает трипаномы и является эффективным средством при лечении «сонной» болезни. Учитель Эрлиха Роберт Кох сам отправился в африканские джунгли, чтобы убедиться в чудодейственной силе лекарства. Он испробовал препарат на жителях Африки, еще не успевших погибнуть от этой страшной болезни. В результате жизнь многих несчастных африканцев была сохранена, но все они потеряли зрение. «Неядовитый» атоксил оказался чудовищным ядом. Как позже выяснил Эрлих, этот новый сенсационный препарат содержал мышьяк.

В 1905 году протозоолог Фриц Рихард Шаудинн (1871–1906) и венеролог Эрих Гоффманн (1868–1959) в материале больной сифилисом женщины открыли возбудитель этой болезни, которым оказалась бледная спирохета. Слова Шаудина о том, что «Бледную спирохету можно скорее отнести к царству животных, чем бактерий... Больше всего она родственна трипанозомам... А иногда спирохета может даже превратиться в трипанозому...» буквально воспламенили творческую активность Эрлиха. «Если бледная спирохета — кузина трипанозомы, то «606» должен действовать и на спирохету. То, что убивает трипанозом, будет так же убивать их родственников...» — подумал он.

В 1910 году, через два года с момента получения Нобелевской премии, Эрлих, будучи директором Исследовательского института химиотерапии, получил субсидии для строительства лаборатории по разработке терапевтических средств. В качестве главной цели научных исследований он поставил перед собой задачу создания производных мышьяка, способных стать эффективным средством против трипаносом, вызывающих сонную болезнь, и возбудителя сифилиса бледной спирохеты.

От атоксила умирали мыши, поражённые сонной болезнью. В его состав входило бензольное кольцо, представляющее собой не что иное, как шесть атомов углерода, бегущих друг за дружкой по кругу, затем четыре атома водорода, немного аммония и немного окиси мышьяка, которая, как известно, весьма ядовита. В своей лаборатории Эрлих установил, что атоксил может быть видоизменён. Его можно было переделывать бесконечное количество раз, совершенно не нарушая комбинации бензола с мышьяком. Когда созданные и опробованные на трипаносомах препараты исчислялись сотнями, вдруг один из них (№ 418) дал нужный результат. Эрлих открыл лекарство от «сонной» болезни — трипанрот, названный впоследствии Байер-205, а позднее германином. Однако лишь 606-е соединение, синтезированное Эрлихом совместно с химиком Бертгеймом в 1910 году, принесло ему победу.

Бывший сотрудник Эрлиха по работе в институте Коха Шибасабуро Китасато (1853–1931), известный как первооткрыватель чумы, прислал к нему своего ученика С. Хата (1878–1932), который владел техникой заражения кроликов сифилисом. Неугомонный Эрлих предложил Хате ещё раз испытать в лечении экспериментального сифилиса отложенный ранее по причине неэффективности препарат № 606. Экспериментальные исследования прошли блестяще и весь мир получил новое средство для лечения сифилиса. Эрлих нашел свою «магическую пулю».

Тем самым было положено начало создания нового семейства противомикробных препаратов, состоящих из трёхвалентного мышьяка. Пауль Эрлих открыл свой знаменитый препарат «606» при содействии немецкого учёного А. Бертхейма. Этот препарат был продуктом сложного для того времени химического синтеза, и его приготовление было сопряжено с большими опасностями при работе с эфирными парами. Кроме того, сохранение препарата было связано с чрезвычайными трудностями, так как самая ничтожная примесь воздуха превращала его в страшный яд. Найденное лекарство Эрлих назвал «сальварсаном» (от лат. «сальваре» — спасать и «арсеник» — мышьяк), что значит в переводе «спасающий мышьяком». Это вещество обладало активностью в отношении бледной спирохеты, но не оказывало видимого токсического действия на больного. Вскоре был создан более дешёвый и удобный в применении препарат № 914 неосальварсан, который был всё же менее эффективен, чем сальварсан.

Наступивший 1910 год стал самым славным годом в жизни Эрлиха. В один из дней этого года он появился на научном конгрессе в Кенигсберге, где его доклад о сальварсане был встречен несомненно

мой овацией. Первооткрыватель причины сифилиса Фриц Шаудин умер в возрасте 35 лет, через год после своего выдающегося открытия. Он так и не стал свидетелем оптимистических прогнозов о скорой победе над возбудителем сифилиса — бледной спирохетой.

После дальнейших исследований Эрлих разработал в 1912 году новый высокоэффективный вариант этого препарата — неосальварсан, который вскоре получил всемирное признание. Так был создан первый антимикробный препарат и этим заложены основы новой науки — химиотерапии инфекционных болезней. Никто не может сказать, на сколько бы лет медицина XX века отстала в своем развитии, если бы Пауль Эрлих не ввел в нее химиотерапию.

Американский микробиолог и писатель, один из создателей жанра научно-художественной литературы Поль де Крайф (1890–1971) писал об Эрлихе в своей известной книге «Охотники за микробами»: «В Пауле Эрлихе не было абсолютно никакой солидности, никакой выдержки. Он, как избалованный мальчишка, пачкал своими рисунками все, что попадалось ему под руку; он рисовал их на своих манжетах, на подошвах сапог, на груди своей сорочки (приводя этим в отчаяние свою жену!) и на манишках своих коллег, если тем не удавалось вовремя увернуться. Но при всей своей безалаберности он был точнейшим человеком в своих опытах, и эта точность помогла ему в конце концов найти волшебную пулю. Эрлих мало увлекался природой, и все его наблюдения над ней ограничивались маленькой жабой в его саду, которая предсказывала погоду, причем одной из главных обязанностей Кадерейта было доставлять этой жабе достаточное количество мух. Все свои знания и идеи Пауль Эрлих черпал из книг. ....Из-за своей страсти к книгам и дорогим сигарам Эрлих всегда был в нужде. Мыши устраивали себе уютные гнезда в огромных кучах книг и в старом диване, стоявшем в его кабинете. — Это настоящий гений! — говорили шарманщики, которых он зазывал раз в неделю поиграть веселые танцы в саду лаборатории. — Когда я слушаю эту веселую музыку, ко мне приходят мои лучшие идеи, говорил Пауль Эрлих, не любивший ни серьезной музыки, ни литературы, ни искусства» [8].

Еще до открытия сальварсана Эрлих был весьма уважаемым врачом, лауреатом Нобелевской премии за работу по иммунитету. Полемика вокруг предложенного им метода лечения сифилиса возрастала. Эрлих лично наблюдал за процессом создания нового препарата, спрос на который не удовлетворялся. Известность Эрлиха спровоцировала непо-

мерную зависть, обвинения в мошенничестве, спекуляции и рискованных экспериментах. Активные недоброжелатели выступали против использования сальварсана, предупреждая о побочных эффектах и даже его ядовитости. Антисемитские выпады также имели место. На конгрессе фашистского «Общества народного здоровья» было объявлено, что Эрлих, как и прочие германские ученые «неарийского» происхождения, занимались отравлением «арийской крови» путем своих впрыскиваний. В результате поднятой в прессе шумихи начался так называемый «сальварсан-процесс». Эрлиха обвиняли в мошенничестве, рискованных опытах и спекуляции. Резкие перепалки в печати и дискуссиях привели к запросу в Рейхстаг, куда Эрлих вынужден был явиться для дачи показаний. После долгой борьбы жалобы и претензии противников были отклонены как необоснованные.

Многогранность таланта Пауля Эрлиха поражает. Начиная с 1901 года, он проводил эксперименты на животных в области онкологии, доказал перевиваемость опухолей у мышей и возможность провоцирования онкологических заболеваний производными стрихнина, предположил наличие иммунологических реакций у животных после рассасывания опухолей. Эрлих писал: «Я убежден, что при огромной сложности внутриутробного и внеутробного развития заблудившиеся зачатки эмбриональной ткани имеются в организме весьма часто, но что они, благодаря защитительным приспособлениям организма, к счастью, у громадного большинства людей до конца пребывают в латентном состоянии».

В области химии Эрлих разработал ряд реакций, имеющих большое теоретическое и практическое значение, в том числе диазореакцию в моче при инфекционных болезнях и реакцию с сульфаниловой кислотой и с диметиламинобензальдегидом

для определения билирубина. Кроме того, именем Эрлиха названа реакция на определение способности бактерий к индолообразованию.

Эрлих был удостоен многих премий, включая почетную премию Международного медицинского конгресса (1906), медали Лейбига Германского химического общества (1911), премии Камерона и звания почетного лектора Эдинбургского университета (1914). Он был членом 81 научного общества и академий различных стран и обладателем почетных званий университетов Чикаго, Геттингена, Оксфорда, Бреслау и др. Помимо всего прочего он был награжден Российским императором орденом Святой Анны 1 степени с бриллиантами, получил титул действительного тайного советника.

Прошло некоторое время и препарат «606», спасший тысячи больных от сифилиса, стал причиной смерти некоторых из них. Спирохета оказалась очень чувствительной к препаратам трехвалентного мышьяка (арсенитам), которые обладают высокой биологической активностью, проявляющейся, к сожалению, в отношении любых живых клеток (а не только спирохеты). Пауль Эрлих заплатил тяжелыми страданиями за свою ошибку, не предусмотрев того, что «магическая пуля» может иногда стрелять по двум направлениям. В 1914 году ему предложили стать ректором Франкфуртского университета, но по состоянию здоровья он не смог приступить к выполнению новых обязанностей. Все необоснованные в его адрес обвинения и первая мировая война сильно беспокоили ученого, волнение стало причиной его болезни и смерти. После первого инсульта Пауля Эрлиха перевезли в санаторий в Бад Гомбург, где он скончался 20 августа 1915 года в возрасте 61 года [9]. Дальше по открытому им широкому пути химиотерапии пошли его ученики и последователи.

## Литература

1. Майер П. Парацельс - врач и провидец. Пер. Е.Б. Мурзина. М.: 2003.
2. Зорина Е.В. Парацельс. Дельфис № 24, (4/2000).
3. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: М — Я: Пер. с англ. - М.: Изд. «Прогресс», 1992, с. 831-3.
4. Литвинов А.В., Литвинова И.А., Кульбакин В.Ю. Нобелевская плеяда медицинских открытий. - 3-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2011, стр. 24-5.
5. Ноздрачев А.Д., Марьянович А.Т., Поляков Е.Л., Сибаров Д.А., Хавинсон В.Х., Нобелевские премии по физиологии или медицине за 100 лет. СПб.: Изд. «Гуманистика», 2002, 688 с. стр. 67-75
6. Незлин С.Е. «Пауль Эрлих (К 125-летию со дня рождения)». Клиническая медицина 1980; (5):113-5.
7. Проф. Paul Ehrlich «Биологические этюды». Пер. доктора Е.С. Толь. С.-Петербург.: Изд. товарищества «Новое в медицине» 1911 г.
8. Поль де Крайф. Охотники за микробами. Изд. «Молодая гвардия», 1957.
9. «Большая медицинская энциклопедия». Гл. редактор Н.А. Семашко, том 35. Гос. издательство биологической и медицинской литературы, Москва ОГИЗ, 1936 г. с. 619-20.