

УДК 616.94 07

Некоторые аспекты истории антимикробной терапии

Е.Н.Падейская

Some Aspects of the History of Antimicrobial Therapy

E.N. Padeiskaya



Е.Н. Падейская

В этом номере журнала публикуется статья профессора доктора медицинских наук **Елены Николаевны Падейской**, видного ученого, авторитетного специалиста в области поиска новых антибактериальных препаратов, моделирования экспериментальных инфекций, а также разработки и внедрения новых антимикробных препаратов в отечественную медицинскую практику.

Елена Николаевна родилась 3 июня 1925 года в Москве, школу окончила экстерном в военном 1942 году, поступила в 1-й Московский медицинский институт, который закончила с отличием в 1947 году, затем – аспирантура при кафедре микробиологии того же института. Кандидатскую диссертацию защитила в 1951 году на тему: «Микробная флора ран в клинике и при экспериментальной стафилококковой инфекции». С 1951 по 1994 г. – работа во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ВНИХФИ), сначала в должности старшего научного сотрудника, а затем с 1983 года – заведующей лабораторией химиотерапии инфекционных заболеваний. В 1983 году Е.Н.Падейская защитила докторскую диссертацию на тему: «Производные хиноксалина и сульфаниламида в химиотерапии бактериальных инфекций».

Елена Николаевна входила в состав Фармакологического и Фармакопейного комитетов, была

членом проблемных комиссий разного уровня, членом диссертационных советов при Государственном научном центре по антибиотикам, ВНИХФИ и НИИ по изысканию новых антибиотиков. Она неоднократно выступала с яркими и содержательными докладами и лекциями на заседаниях Российского конгресса «Человек и лекарство», на международных конгрессах и конференциях по вопросам химиотерапии инфекционных заболеваний.

Под научным руководством Елены Николаевны были подготовлены и защищены 1 докторская и 7 кандидатских диссертаций. Ею были опубликованы более 310 научных работ.

После ухода в 1994 году из ВНИХФИ Елена Николаевна свою жизнь посвятила литературной и лекционной работе, причем начиная с 1998 года – как член Правления (Президиума) Межрегиональной общественной организации – Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов.

Предметом особого внимания Е.Н. Падейской в последние годы были сульфаниламиды и фторхинолоны, особенно много публикаций и выступлений Е.Н. Падейская посвятила проблеме возможности применения фторхинолонов в педиатрической практике и при беременности. Эти вопросы нашли свое отражение в таких публикациях, как монографии «Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике» (1998 г.), «Ципрофлоксацин в клинической практике» (2004 г.), обзорные статьи «Новые фторхинолоны: успехи и неудачи» (2002 г.), «Хинолоны в педиатрической практике и при беременности. Обоснованность их применения» (2004 г.) и др. Елена Николаевна не только публиковала статьи и монографии – она со свойственной ей энергией и

неутомимостью стремилась «продвигать» в жизнь (на самых разных уровнях – от исследователя до практического врача) последние достижения в области химиотерапии бактериальных инфекций

28 апреля 2010 года после тяжелой болезни оборвалась жизнь этой замечательной женщины, интеллигентнейшего человека, эрудита в самых разных областях науки и искусства. В ней сочетались принципиальность и доброта к людям, стрем-

История этиотропной антимикробной терапии инфекций насчитывает более 100 лет (с 1900 года). Это величайший по значению и трудностям путь поиска и создания эффективных лекарств для лечения больных инфекционными заболеваниями.

Вторая половина XX века ознаменовалась без преувеличения огромными успехами в области лечения различных инфекций, в первую очередь вызванных бактериями, затем возбудителями протозойных заболеваний и микозов, и, наконец, вирусных инфекций. Практический врач в настоящее время уже не представляет себе успешного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и, конечно, тяжелых генерализованных инфекций, в том числе высококонтагиозных, без применения антимикробных препаратов. К началу XXI века описано более 20 тысяч природных веществ и синтезированы сотни тысяч индивидуальных химических соединений с антимикробными свойствами. Вместе с тем, только небольшая часть из числа этих активных веществ находит свой путь в медицинскую практику, и, пройдя клиническую апробацию, остается на вооружении врача. Помимо жесткого отбора по степени активности, все химические соединения и природные продукты с антибактериальной, противогрибковой, антипротозойной и противовирусной активностью проходят не менее жесткую проверку по токсикологическим характеристикам, чтобы обеспечить максимальную безопасность при применении препарата в медицинской практике.

Процесс поиска и затем разработки каждого нового лекарства для лечения инфекций – это сложный и длительный путь: от первичного скрининга, через апробацию на моделях экспериментальных инфекций, токсикологические исследования в остром и длительных хронических экспериментах, определение фармакокинетических параметров (в том числе на здоровых добровольцах) и затем клиническая апробация – от стадии первичной оценки (первая фаза) до широких многоцентровых клинических испытаний (четвертая фаза).

ление придти им на помощь. Вся жизнь Елены Николаевны – пример столь не частого для нашего времени честного служения любимому делу.

Публикуемая статья – это размышления Е.Н. Падейской о становлении и развитии отечественной науки в области антибиотиков и антимикробной химиотерапии инфекционных заболеваний, которой она посвятила всю жизнь.

В дальнейшем широкое применение препарата в клинической практике подтверждает его значение как необходимого антимикробного препарата или препарат не рекомендуется к применению из-за отсутствия существенных преимуществ по сравнению с известными препаратами, а также на основании данных по переносимости и безопасности применения – в связи с серьезными нежелательными реакциям.

Все перечисленное составляет содержание одного из важнейших разделов современной медицины – химиотерапии инфекционных заболеваний и дает краткое, но одновременно и полное представление о трудностях и необходимом объеме экспериментальных и клинических исследований для создания антимикробного препарата.

В кратком очерке по истории антимикробной терапии невозможно представить все достижения химиотерапии инфекционных заболеваний, достигнутые за 100 лет ее развития. Представляется важным остановиться на некоторых основных достижениях в плане создания высокоэффективных препаратов (отнюдь не умаляя значения всех других достигнутых результатов в области диагностики и терапии инфекций), отметить основную проблему, с которой столкнулись исследователи и врачи при лечении инфекций с применением антимикробных препаратов, несмотря на высокую антимикробную активность разработанных лекарств; рассмотреть возможные пути дальнейшего развития исследований по разработке новых антимикробных лекарств и остановиться на некоторых вопросах терминологии.

* * *

Научно обоснованное начало этиотропного лечения больных инфекционными заболеваниями определено сто лет тому назад трудами немецкого ученого **Пауля Эрлиха** (P. Ehrlich, 1854–1915). В 1903–1905 гг. работами П. Эрлиха и его коллег были сделаны первые шаги в области химиотерапии инфекций:

➤ осуществлен синтез в ряду производных арсенобензола препаратов сальварсан (знаменитый препарат 606) и новарсенол для лечения сифилиса;

➤ в процессе химического синтеза в ряду определенного класса химических веществ был, по существу, заложен принцип поиска новых антимикробных препаратов для лечения инфекций на основе изучения структурно-функциональной зависимости, хотя в какой-то степени это был еще только эмпирический поиск активных соединений;

➤ на примере красителей (трипановая синь) и мышьяковистых соединений впервые была доказана возможность избирательного действия химических веществ определенной структуры на возбудителя инфекции (трипаномы, спирохеты) в инфицированном организме (опыты на мышках и кроликах).

П. Эрлих впервые предложил термин «химиотерапия» применительно к лечению инфекционных заболеваний, имея в виду направленное этиотропное действие лекарства – химического вещества («волшебной пули», «magic bullet», «miracle drug») на микроба-возбудителя инфекции в инфицированном организме. Это была знаменитая триада Эрлиха: «лекарство – микроорганизм – макроорганизм». Основная цель и задача волшебной пули – «*terapia sterilisans magna*», т.е. полное освобождение большого организма от болезнетворного микроба. Не менее важным требованием для такого лекарства должно было быть отсутствие повреждающего действия на клетки макроорганизма. Труды П. Эрлиха были отмечены в 1908 г. Нобелевской премией по медицине.

Триада Эрлиха кратко, но очень точно отражает сложный процесс взаимодействия между компонентами/участниками триады. Каждый из них характеризуется индивидуальными биологическими свойствами и строго определенными функциями. Поэтому конечный этап взаимодействия (клиническая эффективность препарата в инфицированном организме) будет зависеть от целого ряда факторов и взаимного влияния и взаимодействия компонентов.

В настоящее время выделяют еще специально функцию иммунной системы макроорганизма как одного из самостоятельных компонентов взаимодействия: рассматривается дополнительно влияние возбудителя и антимикробного агента на иммунную систему. Система взаимоотношений между антимикробным препаратом, микроорганизмом и макроорганизмом особенно полно представляется в **пирамиде инфекционных болезней**, где выделяются как самостоятельные компоненты патогенные микроорганизмы и нормальная микрофлора, а также отражена проблема резистентности, включая колонизационную резистентность.

Следующим, крайне важным, этапом в развитии этиотропной терапии инфекций были полу-

чившие всемирную известность исследования **Герхарда Домагга** (G. Domagk, 1895–1964), опубликованные в 1935 г., о высокой химиотерапевтической активности в инфицированном организме на модели стрептококковой инфекции препарата пронтозил (сульфаниламидоортохризоидин, азокраска, известная под названием «красный стрептоцид»). Синтез пронтозила был осуществлен годом ранее Миетчем и Кларером (F. Mietzsch and J. Klarer). Непосредственно после работ Г.Домагга, в том же 1935 г., работами супругов Трефуэль с коллегами (J. Trefouel, M. Trefouel, F. Nitti, D. Bovet) было доказано, что пронтозил в организме расщепляется с образованием свободного сульфаниламида, который и оказывает антибактериальный эффект. Пронтозил – это первое «пролекарство» (prodrug), т.е. предшественник основного действующего вещества, которое высвобождается в организме в процессе метаболизма. Работы Г. Домагга были отмечены в 1939 г. Нобелевской премией по медицине.

1935-й год обычно рассматривался как начало эры химиотерапии бактериальных инфекций. В настоящее время, в связи с пересмотром и уточнением номенклатуры микроорганизмов, спирохеты отнесены к группе бактерий и, таким образом, для химиотерапии инфекционных заболеваний в целом и для химиотерапии бактериальных инфекций точкой отсчета юбилейной даты совершенно обоснованно может быть начало прошлого века.

Трудно переоценить значение исследований Эрлиха и Домагга. Их результаты определили на многие годы вперед интенсивные поиски активных антимикробных препаратов для лечения различных инфекций на основе химического синтеза различных классов химических веществ: производных сульфаниламида, нитрофурана, нитроимидазола, хинолона, оксазолидинона, ди-М-окисей хиноксалина, пиримидобензимидазола, гидразида изоникотиновой кислоты, азолов, аллиламинов, нуклеозидов и производных других классов химических веществ.

Практически параллельно с работами по химическому синтезу антимикробных препаратов с 1938 г. были начаты важнейшие исследования по созданию этиотропных препаратов для лечения инфекций среди природных соединений – продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, главным образом продуктов биосинтеза различных представителей грибов.

Основа этих исследований была заложена открытием английского ученого **Александра Флеминга** (A. Fleming, 1881–1955), который в опытах *in vitro* в 1927–1929 гг. открыл пенициллин (продукт жизнедеятельности гриба *Penicillium notatum*) с высо-

кой активностью в отношении стафилококков и стрептококков. Но только в 1938–1940 гг. английские исследователи **Говард Флори** (H.W. Flory, 1898–1968) и **Эрнест Чейн** (E.V. Chain, 1906–1979) совместно с А. Флемингом разработали метод выделения и очистки пенициллина для его промышленного выпуска как лекарственного препарата, что было далеко не простой задачей. Была доказана клиническая эффективность пенициллина при гнойных бактериальных инфекциях. Эти исследования в 1945 г. были отмечены Нобелевской премией по медицине, а А. Флеминг за открытие пенициллина был возведен королем Англии в звание рыцаря. В СССР работы Зинаиды Виссарионовны Ермольевой (1898–1974) и ее коллег позволили осуществить выпуск пенициллина во время Великой Отечественной войны и применить препарат на фронте для лечения раневой инфекции. Оценивая значение работ А. Флеминга в связи с открытием пенициллина важно напомнить, что А. Флеминг в 1922 г. докладывал на заседании Английского Королевского общества о неизвестном ранее веществе/факторе (антимикробном агенте), способном растворять бактерии и получившим название лизоцим (бактериолитический фермент). В дальнейшем работы других исследователей в процессе изучения механизма действия пенициллина показали, что мишенью действия лизоцима, так же как и пенициллина, является пептидогликан клеточной стенки бактерий (бактериальный муреин), но с другой точкой приложения. Лизоцим непосредственно действует на пептидогликан и вызывает распад полимера и лизис клетки, а пенициллин, взаимодействуя с пептидазами пептидогликана, нарушает процесс его синтеза (не происходит замыкание пептидной связи между короткими пептидными цепочками), формируется пептидогликан без поперечных и перекрестных сшивок, который уже не выполняет свою защитную для клетки функцию.

В 1943 г. был открыт второй природный продукт – стрептомицин с высокой антибактериальной активностью и широким антибактериальным спектром, в том числе (особенно важно!) с активностью в отношении микобактерий туберкулеза, выделенный из представителей грибов рода *Streptomyces*. Стрептомицин положил начало этиотропной терапии микобактериозов. Автор этого открытия – американец – выходец из России, **Зельман Ваксман** (S.A. Waksman, 1888–1973) впервые ввел в медицинскую практику в 1943 г. термин «антибиотик», обозначая так природное соединение – продукт жизнедеятельности микроорганизма с антимикробной активностью. В клиническую практику стрептомицин введен в 1945 г. Работы З. Ваксмана

были отмечены Нобелевской премией по медицине в 1952 г.

Если с момента внедрения в клинику пенициллина началась эра бета-лактамов, то стрептомицин оказался основоположником ещё одного из важнейших классов антимикробных препаратов – аминокликозидов, как природных, так и полусинтетических.

В дальнейшем антимикробные свойства были установлены и у других природных соединений: в рядах тетрациклинов (1944 г), цефалоспоринов (1945 г.), карбапенемов (1976–1978 гг), монобактамов (1981 г.), ингибиторов бета-лактамаз (1980–1982 гг.), анзамицинов (рифампицин, 1957 г.), гликопептидов (1956 г.) и затем липогликопептидов, макролидов (1952 г.), стрептограминов (1967–1975 гг.), линкозамидов (1962 г.), бензогидрофуранов или гризанов (1958 г.), полиенов (нистатин, 1954, амфотерицин В, 1958) и других структур.

В начале XXI века нет необходимости доказывать значение природных антибиотиков или их полусинтетических производных в ряду совершенно необходимых для клинической практики антимикробных препаратов. Работы по получению антибиотиков для клиники уже давно вышли за рамки препаратов только природного происхождения и представлены большим числом высокоактивных антимикробных средств, которые являются продуктами химической трансформации исходных природных соединений.

Простое перечисление основных классов химических соединений, в ряду которых разработаны антимикробные препараты, в настоящее время представленные на фармацевтическом рынке, свидетельствует о беспрецедентных размерах и значении проведенных исследований за период, начиная с 40-х годов прошлого столетия. Специально следует подчеркнуть значение разработок этиотропных препаратов для лечения ряда вирусных инфекций, включая профилактику и лечение ВИЧ-инфекции, где основные результаты достигнуты за последние два десятилетия, хотя это касается этиотропной терапии только некоторых вирусных инфекций. Огромный объем исследований проведен по расшифровке мишеней действия антивирусных препаратов и по изучению закономерностей развития к ним резистентности у соответствующих штаммов вирусов. В комплексной терапии вирусных инфекций широко используются также препараты с иммуномодулирующими свойствами, которые характеризуются и противовирусной активностью. Это несколько отличает схемы терапии вирусных инфекций от классических схем лечения бактериальных заболеваний, микозов и протозойных инфекций.

Сальварсан и сульфаниламид (классические синтетические антимикробные препараты) – сегодня уже история антибактериальной химиотерапии, но их многочисленные «родственники», «друзья» и «последователи» в различных классах химических веществ (синтетических, природных, полусинтетических) составляют важнейший арсенал лекарств для лечения различных инфекций. А пенициллин – основа науки об антибиотиках, до сих пор, несмотря на свой 70-летний возраст, сохраняет свое значение и клиническую эффективность в терапии инфекций и находится в списке жизненно важных антимикробных средств. Пожалуй, это самый заслуженный «долгожитель» среди антимикробных лекарств. Большинство других препаратов, предложенных на ранних этапах развития антимикробной химиотерапии, как правило, уступили место более активным и безопасным лекарствам в том же ряду химических веществ или среди других новых классов веществ.

Открытие пенициллина рассматривают как важнейшую точку отсчета в истории антибактериальной терапии инфекций: эра до пенициллина, эра пенициллина, эра пост-пенициллина, включающая уже новые бета-лактамы и новые препараты на основе других природных структур. В таком же аспекте применительно к синтетическим препаратам обоснованно рассматривать производные сульфаниламида – период до сульфаниламидных препаратов; эра сульфаниламидов широкого спектра и пролонгированных препаратов, включая и комбинированные препараты на основе сульфаниламидов и производных диаминопиримидина; эра после сульфаниламидов с препаратами группы фторхинолонов, оксазолидинонов, производных 5-нитроимидазола. Во время второй мировой войны пенициллин и сульфаниламидные препараты широкого спектра действия определили первые большие успехи в терапии гнойной раневой инфекции, ряда заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями, и ряда облигатных моноинфекций.

История антимикробной терапии инфекций непосредственно связана с успехами пограничных дисциплин, без которых достижения современной классической химиотерапии были бы невозможны.

Во-первых, это успехи в области общей и клинической микробиологии, принципиально расширившие представления о возможных возбудителях инфекций, особенностях их строения и свойствах; моделирование инфекций в опытах на животных; изучение закономерностей возникновения, этиологии и течения инфекционных заболеваний у человека. Успехи микробиологии определили возможности выделения и идентификации новых возбу-

дителей инфекционных заболеваний и, соответственно, поиск новых лекарств.

Большое значение имели успехи, достигнутые в области тонкого органического синтеза лекарственных средств. Они обеспечили поиск и создание как большого числа синтетических препаратов в различных классах химических веществ, так и разработку высокоэффективных полусинтетических производных на основе активных природных антибиотических веществ.

Важнейшие достижения антимикробной терапии инфекций непосредственно связаны с достижениями в области биохимии микроорганизмов (включая разработку методов их исследования) с определением жизненно важных мишеней в микробной клетке. Это позволило определить тонкие механизмы антимикробного действия препаратов различных классов, а затем подойти к расшифровке механизмов приобретенной устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам. К ним относятся: 1) модификация основных мишеней действия препаратов в микробной клетке, в итоге которой препарат не взаимодействует с мишенью и не повреждает функцию жизненно важного процесса/фермента в клетке; 2) ферментативная инактивация антимикробного препарата и 3) нарушение транспортных систем, в первую очередь феномен выброса (efflux pump), когда специфические для данного класса/препарата ферментные системы микробной клетки выводят из неё антимикробный препарат (в меньшей степени может играть роль нарушение проникновения ксенобиотика в клетку). Последнему механизму в настоящее время уделяют особое внимание. В расшифровке мишеней действия антимикробных препаратов и механизмов развития к ним резистентности у микроорганизмов очевидно огромное значение биохимических исследований.

И, наконец, развитие и успехи химиотерапии инфекционных заболеваний непосредственно связаны с разработкой методов и подходов к клиническому изучению и оценке эффективности антимикробных препаратов, при условии широких контролируемых сравнительных клинических исследований с целью определения терапевтической эффективности и переносимости, разработки оптимальных режимов и схем лечения инфекционного заболевания, включая схемы комбинированной антимикробной терапии.

Необходимо специально подчеркнуть и значение разработанных требований к токсикологическим исследованиям лекарственных препаратов, как на доклиническом этапе, так и при проведении клинических исследований и, затем, при введении лекарства в широкую медицинскую практику.

Бесспорные достижения этиотропной терапии инфекций достаточно скоро были подвергнуты серьезным испытаниям. В 1939 г. был описан и открыт (А. Флори и Э. Чейн) первый фактор резистентности – фермент пенициллиназа. Патогенные и условно-патогенные микроорганизмы спешили «взять реванш» и достаточно быстро путем различных механизмов начали вырабатывать устойчивость к уже созданным высокоактивным антимикробным препаратам. В первую очередь это коснулось пенициллина, производных сульфаниламида и хлорамфеникола. Поэтому с таким интересом были встречены аминогликозиды (гентамицин), макролиды (эритромицин) и хинолоны (налиндиксовая кислота) с активностью в отношении лекарственно-резистентных штаммов. Однако и к новым структурам также достаточно быстро начала развиваться устойчивость у клинических штаммов. Большие надежды возлагались в 80-е годы на фторхинолоны, исходя из того, что эти препараты характеризуются высокой бактерицидной активностью и риск развития хромосомной резистентности очень низкий, а передача устойчивости по плазмидному типу практически отсутствует. Достаточно быстро эти позиции пришлось пересмотреть, и в настоящее время приобретенная резистентность бактерий к фторхинолонам может быть существенным препятствием для эффективной терапии, в частности при гонорее, инфекциях, вызванных синегнойной палочкой и полирезистентными штаммами стафилококков. Достаточно долго полагали, что у грибов практически не развивается резистентность к антимикотикам.

Сегодня развитие приобретенной лекарственной резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам – одна из серьезных проблем для врача. Это касается бактерий, грибов, простейших и вирусов. Механизмы приобретенной резистентности интенсивно изучаются в эксперименте и клинике. Определение возможных механизмов этого процесса – одна из важнейших задач и проблем современной химиотерапии инфекций, непосредственно связанная с изучением тонких механизмов действия конкретных препаратов из определенных классов химических веществ.

В связи с изучением вопросов приобретенной резистентности и возможных путей ее преодоления в дополнение к известным критериям оценки антимикробного препарата *in vitro* (по величине минимальной подавляющей концентрации – МПК и минимальной бактерицидной концентрации – МБК) в практику введен показатель МРС (*mutant prevention concentration*) – минимальная концентрация, препятствующая формированию резистент-

ных мутантов. Этот показатель может быть существенным при отборе новых соединений на стадии доклинических исследований (в частности, в ряду фторхинолонов), так как применение соответствующих препаратов в клинике может препятствовать формированию устойчивости и повышению частоты выделения резистентных вариантов. На современном этапе антимикробной терапии важными являются подробные исследования закономерностей развития приобретенной лекарственной устойчивости клинических штаммов микроорганизмов к применяющимся химиотерапевтическим препаратам. Определение степени чувствительности возбудителя инфекции к антимикробному препарату, по существу, одно из необходимых требований для решения вопроса о показаниях к применению данного лекарства.

Этиотропные препараты для лечения инфекций представлены в настоящее время очень большой группой лекарств для системного лечения, для профилактики заболеваний и для местной терапии инфекций, вызванных бактериями, грибами, простейшими, вирусами и, возможно в будущем, заболеваний, вызванных прионами. В конце 70-х годов прошлого столетия все эти препараты, независимо от способа или источника получения, начали объединять одним общим термином «антибиотики», что нельзя признать удачным. Это отнюдь не умаляет заслуги З. Ваксмана, предложившего этот термин применительно к продуктам природного происхождения, продуцируемым микроорганизмами. За последние годы все большее число исследователей использует термин «антимикробный препарат», что более точно и исключает зависимость от метода получения. Все этиотропные препараты для лечения инфекций являются биологически активными соединениями, получают либо методами только химического синтеза (соответственно широко распространенный термин «синтетические препараты»), либо они являются природными продуктами жизнедеятельности микроорганизмов или их полусинтетическими производными (последние соответственно в дополнение к термину «антибиотики» получили название «полусинтетические антибиотики»). Во всех случаях, независимо от метода получения, речь идет о препаратах, направленных на этиотропное лечение (или профилактику) инфекций, о воздействии на возбудителя в инфицированном организме. Термин «антимикробный препарат» наиболее точно отражает значение рассматриваемой группы лекарств для медицинской практики. Биологическая активность таких препаратов – антимикробное действие, а различие в степени активности, фармакокинетических свойств

и терапевтической эффективности, особенностях токсикологии – все это определяется только химическим строением и физико-химическими свойствами данного препарата.

Можно обсуждать также, насколько удачен и термин «химиотерапия инфекционных заболеваний». Уязвимо само название «химиотерапия», так как может быть адресовано любому лекарству, которое, независимо от способа получения, всегда является химическим соединением определенной структуры с биологической активностью, предназначенным для терапии (лечения). Более точным, применительно к инфекциям, будет термин антимикробная терапия, а в зависимости от определенной группы заболеваний – соответственно антибактериальная, противогрибковая (антимикотическая), антипротозойная или противовирусная терапия. Современные фундаментальные руководства по препаратам для лечения инфекций выпускаются под названиями «антимикробные препараты» или с конкретным уточнением в зависимости от этиологии инфекции (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты), или от названий групп препаратов (например, макролиды, азолы, фторхинолоны и другие), или определенного препарата. Тем не менее термин «химиотерапия инфекционных заболеваний» прочно вошел в практику, а за последние 50 лет химиотерапия инфекционных заболеваний стала совершенно самостоятельной наукой, по существу выделившейся из классической фармакологии. В экспериментальной и клинической онкологии широко распространен термин «химиотерапия опухолей», которая, в отличие от антимикробной терапии инфекций, рассматривает препараты, тормозящие или необратимо повреждающие опухолевые клетки (к сожалению, затрагивая одновременно и здоровые клетки). Этот термин также обоснованно критикуется, учитывая широкий спектр лекарственной терапии при опухолевых процессах (включая схемы сопроводительной терапии), и, безусловно, более точно существо вопроса отражает термин «лекарственная терапия опухолей».

Вопросы «длительности жизни» каждого антимикробного средства и соответственно того или другого класса химических веществ с антимикробной активностью определяются результатами широкого клинического применения препаратов, частотой развития к данному классу веществ лекарственной резистентности микроорганизмов, накоплением данных по переносимости и побочным реакциям, а также возможностями оптимизации лекарственным форм. Ранее синтезированные препараты могут уступать новым по широте спектра, степени активности, особенностям фармакокинетики и токсикологии и

оставаться, таким образом, только в истории химиотерапии инфекций. Однако некоторые из них длительно сохраняют свое значение при определенных показаниях, остаются до настоящего времени в ряде случаев важными препаратами второй линии или резервными средствами, необходимыми при неэффективности или непереносимости новых более активных химиотерапевтических средств, а также при отсутствии последних на фармацевтическом рынке. К таким «ветеранам» химиотерапии следует отнести некоторые производные сульфаниламида и диаминопиримидина и их комбинированные лекарственные формы (ко-тримоксазол), препараты в ряду фениколов, производные 5-нитрофурана и некоторые другие.

Поиск новых антимикробных препаратов с каждым годом становится все сложнее. Исследования ведутся в различных направлениях на фоне большого числа применяющихся, в том числе высокоактивных препаратов, которые в значительной степени «исчерпали» жизненно важные мишени в микробной клетке. Трудности проблемы, в первую очередь, связаны с необходимостью создания лекарств с новыми механизмами действия на микробную клетку, с активностью в отношении штаммов микроорганизмов, устойчивых к известным препаратам (при условии низкой токсичности и хорошей переносимости), с поиском новых мишеней в клетке для действия лекарства. Например, интерес может представить новый класс химических соединений – аминобензимидазолы. Антибактериальное действие новых структур в этом ряду соединений связано с избирательным подавлением активности отдельных субъединиц в структуре жизненно важных ферментов микробной клетки из группы топоизомераз. Причем, процесс ингибирования функций топоизомераз для производных аминобензимидазола отличается, как от механизма действия новобиоцина (природный продукт), так и от механизма действия хинолонов/фторхинолонов (синтетические препараты). Эти новые соединения оказались высокоактивными в отношении штаммов бактерий, устойчивых к наиболее новым препаратам в ряду фторхинолонов, эффективными на моделях экспериментальных инфекций, с оптимальной фармакокинетикой и низкой токсичностью.

Определяя возможные пути развития химиотерапии инфекционных заболеваний в XXI веке с точки зрения разработки новых антимикробных препаратов, рассматриваются следующие аспекты. Во-первых – это поиск аналогов известных антимикробных препаратов или известных активных химических соединений, которые будут обладать способностью связываться с мишенями, модифици-

рованными и устойчивыми к уже известным антимикробным агентам. В качестве примера приводятся новые генерации тетрациклинов – гликоциклины (полусинтетический гликоциклин), которые взаимодействуют с рибосомами, потерявшими способность связываться с природными тетрациклинами. В этом же аспекте рассматриваются некоторые новые карбапенемы и новые N-замещенные гликопептиды. В плане поиска новых препаратов представляют интерес индукторы защиты ферментов для предотвращения ферментативной инактивации антимикробных препаратов. Ведется изучение и поиск новых мишеней в клетке, в частности на уровне биосинтеза ДНК. Изучаются ДНК-геликазы, ответственные за репликацию ДНК. Ведется поиск новых мишеней на уровне синтеза белка и синтеза пептидогликана.

Развитие исследований в области изучения генома человека и микроорганизмов и поиск специфических генов-мишеней уже являются базой и важнейшими новыми направлениями в XXI веке по поиску антимикробных препаратов. Речь идет об ингибиторах функций генов-мишеней и ингибиторов функций специфических белков микробной клетки. Успехи геномики, протеомики и биоинформатики будут определять инновационные направления в разработке новых лекарств. Рассматривается направленный поиск антимикробных препаратов, которые могут быть ингибиторами тех мишеней (белковые структуры с определенной функцией), которые необходимы бактериям для проявления патогенных свойств в организме человека, предотвращая, таким образом, развитие патологического процесса (так называемые ингибиторы факторов вирулентности). В качестве последних могут быть препараты, оказывающие подавляющее действие на адгезивные свойства, токсинообразование и некоторые другие факторы патогенности. Перечисленное не исключает и традиционный скрининг антимикробных веществ на основе структурно-функциональной зависимости, как среди синтетических соединений, так и среди природных продуктов с последующей химической трансформацией.

Исследователи (экспериментаторы и клиницисты) различных специальностей и национальностей во всех странах мира, которые своим трудом и откры-

тиями сделали возможными достижения в области лечения инфекционных заболеваний, составляют огромный список имен, который полностью может быть представлен только в специальной монографии. Но развитие химиотерапии инфекций связано и с именами тех, кто не только открывал новое, но и прилагал все усилия для развития этой науки и совершенствования знаний врачей в этой непростой области медицины. Имена тех, кто в России и ранее в СССР выполнял и возглавлял эту непростую миссию и которые уже не могут лично отметить 100-летие науки об антимикробных лекарствах, заслуживают упоминания в этой краткой истории. Прежде всего – это проф. **О.Ю. Магидсон**, который в 20-х годах прошлого века был инициатором создания в Москве института по разработке лекарственных препаратов (ныне – Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт), в программе которого в 40-х годах были синтез, изучение и обеспечение промышленного выпуска производных сульфаниламида. Затем это – академики РАМН **З.В. Ермольева** и **С.М. Навашин**, основатели и руководители Института антибиотиков, а затем на его базе – Государственного научного центра по антибиотикам. Важнейшее значение имеет и Институт по изысканию новых антибиотиков, созданный в Москве академиком РАМН **Г.Ф. Гаузе** (носит его имя) и сохранный в сложный период «перестройки» в России его учеником, последователем и ученым-энциклопедистом член-корреспондентом РАМН **Ю.В. Дудником**. И, наконец, в начале XXI века в Смоленске, благодаря профессионализму и энергии член-корреспондента РАМН **Л.С. Страчунского**, который придавал огромное значение развитию исследований и пропаганде достижений мировой науки в области химиотерапии инфекций, был создан при Смоленской государственной медицинской академии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, объединяющий и Межрегиональную ассоциацию по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

История по созданию антимикробных препаратов в начале XXI столетия накапливает новые данные, а исследователи стремятся преодолеть «сопротивление» микроорганизмов.