

Эра немилосердия

Текст: Алексей Водовозов

До XX века поиск и разработка лекарств были по большей части эмпирическим процессом. Классический пример – изобретение одного из самых популярных лекарств прошлого столетия – ацетилсалициловой кислоты (АСК), больше известной как аспирин

История этого препарата – череда случайностей, совпадений, врачебной наблюдательности и бесконечных споров. Аспирин применяли в медицине с 1897 года как препарат для уменьшения болей и снижения температуры. Но в середине XX века американский врач Лоуренс Крейвен заметил, что у пациентов, которым он после удаления миндалин

ЛЕКАРСТВА

рекомендовал жвачку с ацетилсалициловой кислотой, часто развиваются кровотечения. Выяснилось, что пациенты превышали рекомендованную дозу в несколько раз. Доктор решил, что это побочное дей-

ствие – разжижение крови – может оказаться ценным для профилактики инфарктов и инсультов. К выводам Крейвена не прислушались, а на статью, вышедшую в 1956 году, не обратили внимания. Лишь в конце XX века к вопросу аспиринопрофилактики вернулись вновь.

Мало того, почти 80 лет медики использовали ацетилсалициловую кислоту, не зная точного механизма ее действия! Он стал известен только в 1971 году, благодаря работам английского биохимика Джона Вейна. Выяснилось, что АСК угнетает синтез особых биологически активных веществ в нашем организме – проста-

ШАГ ИЗ ЛАБОРАТОРИИ К ПОСТЕЛИ БОЛЬНОГО ТРУДЕН И ЧРЕЗВЫЧАЙНО ОПАСЕН (ПАУЛЬ ЭРЛИХ, ОСНОВОПОЛОЖНИК ХИМИОТЕРАПИИ)

гландинов, участвующих в регуляции температуры тела, в воспалительных реакциях, в работе свертывающей системы крови. Именно поэтому у АСК такой широкий спектр действия. В 1982 году за это открытие Джон Вейн и его шведские коллеги Суне Бергстрем и Бенгт Самуэльсон получили Нобелевскую премию.

Но не менее интересна история и другого лекарства, с которого в медицине началась "эра немилосердия" по отношению к возбудителям заболеваний. Сальварсан, или "препарат 606", стал первым представителем синтетических препаратов, предназначенных для убийства микробов внутри нашего организма.

Все краски химии

Начало XX века было настоящим бумом микробиологии и иммунологии. Вдохновленные работами великого французского ученого Луи Пастера, ученые бились над созданием вакцин и сывороток от самых различных болезней. На этом фоне выпускник Страсбургского университета доктор Пауль Эрлих смотрелся явным отступником: вместо перспективной тогда иммунологии он выбрал химию. И у него на это были свои причины.

Посвятив десятилетия изучению иммунитета, Эрлих резонно считал, что ни вакцины, ни сыворотки не смогут избавить человечество от очень многих тяжелых болезней. Он твердо намеревался создать целое семейство химических средств, которыми можно было бы прицельно лечить инфекционные болезни. Пауль называл их "волшебными пулями".

"Средства против бактерий надо искать среди красителей. Они пристаю к волокнам тканей и таким образом окрашивают материи. Так же они пристаю и к бактериям и тем самым убивают их. Они прокалывают бактерии, как иглы бабочек. Среди красителей мы найдем победителей бактерий и уничтожим инфекционные болезни", – писал Эрлих. Еще в 1878 году, работая ассистентом в берлинской клинике "Шарите", он практиковал окрашивание живых тка-

ней. В ушную вену кролика вводился тиазиновый краситель (метиленовый синий, или "синька"). Эрлих заметил, что в голубой цвет окрасились только окончания чувствительных нервов, хотя краситель распространился по всему телу животного. Ученый пришел к выводу об избирательности окрашивания, когда определенный краситель закрепляется только определенными тканями организма.

Затем, работая у Роберта Коха, Пауль научился окрашивать микобактерии туберкулеза. Кстати, его способ с небольшими модификациями используется до сих пор. Выяснилось, что болезнетворные микроорганизмы поглощали краситель намного лучше, чем клетки, в которых они поселились. Это было явным плюсом. С другой стороны, химические красители ядовиты. Убивая бактерии в клетках, они наносят ощутимый вред организму в целом, а это серьезный минус. Задача была понятной – нужно создать препарат, который уничтожает возбудителей инфекции, не оказывая выраженного токсического действия на человека.

К сожалению, работы пришлось прервать – в 1888 году Эрлих заболел туберкулезом. Болезнь протекала бурно и тяжело. Подлечившись в Египте, Пауль вернулся в Берлин, собрал великолепную команду, включая химика Альфреда Бертгейма и японского бактериолога Сакахиро Хата, и продолжил работу с красителями. Эрлиху удалось "приручить" метиленовый синий и приспособить это вещество для борьбы с одним из видов малярии. А в 1904 году он синтезировал трипановый синий и использовал его для уничтожения трипаносом, одноклеточных паразитов, вызывающих сонную болезнь.

Но, несмотря на отдельные успехи, надежды на создание эффективного лекарства таяли с каждым днем. Микроорганизмы гибли миллионами, но достаточно быстро вырабатывали устойчивость к применяемому против них химическому оружию. И с резистентными штаммами справиться уже не удавалось.

- Центральное отопление работает нестабильно
- Батареи в комнате еле теплые, а температура на улице опускается до -30°C



**г.Павловский Посад
Московской области.**

В комнате тепло и уютно.

**Счет за электричество в январе
почти не отличается от счета в июне**

ОН РАБОТАЕТ!

ZUBADAN

www.zubadan.ru

В поисках неядовитого яда

В 1905 году в медицине произошло знаменательное событие. Немецкий протозоолог Фриц Шаудин и его соотечественник, врач-венеролог Эрих Гоффман, открыли возбудителя сифилиса. Длинного, прозрачно-спиралевидного микроба назвали "бледной спирохетой" (*Treponema pallidum*). Шаудин заявил, что этот микроб – родственник трипаносом. Эрлих в то время как раз экспериментировал с трипаносомами. Вылечить больных сонной болезнью не получалось. Озарение пришло, как обычно, неожиданно. И совсем с другой стороны.

В одном из химических журналов появилось сообщение о том, что химикам удалось синтезировать нетоксичное соединение мышьяка (атоксил), которое якобы излечивало мышей от трипаносомоза. На самом деле все оказалось не так: атоксил был чрезвычайно токсичен, а когда его испытали на больных сонной болезнью людях, пациенты ослепли.

Эрлих не питал иллюзий относительно атоксила. Однако, изучив его структурную формулу, он понял, как можно сделать препарат действительно безопасным для человека,

и начал эксперименты. Сложно представить, что высказали бы ученому его подопытные мыши, умей они говорить. Их заражали трипаносомозом, а затем пытались лечить. Препараты то обесцвечивали всю мышиную кровь, то вызывали злокачественную желтуху, то убивали животных другим изощренным способом. Педантичные немцы нумеровали все синтезируемые в ходе поиска компоненты. Полученный работающий образец был 606-м по счету. Трипаносомы гибли все до единой, а мыши оставались живы и здоровы.

Предположение Шаудина о близком родстве трипаносом и трепонем впоследствии оказалось ошибочным, но в 1907 году именно оно подтолкнуло Эрлиха к правильному шагу. Если 606-й убивал трипаносом, то почему бы не "натравить" его на якобы родственного ему возбудителя сифилиса? Исследователь искусственно заразил сифилисом петуха и нескольких кур. Обреченные на прогрессирующий паралич, они выздоровели после однократного введения препарата. То же произошло с кроликами.

В 1910 году на научном конгрессе в Кенигсберге Эрлих выступил с докладом об арсфенамине – такое

Загадки сальварсана

Сальварсан действовал на активные формы спирохет, разрушая бактерии

Химия

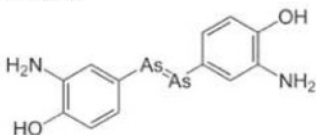
Вопрос, что представлял из себя сальварсан в химическом смысле, какова была его пространственная формула, – долго оставался открытым. И окончательно был закрыт только в начале XXI века! В лаборатории Эрлиха сальварсан синтезировали как результат взаимодействия 3-нитро-4-гидроксибензилмышьяковистой кислоты с дитионитом. На выходе получалось соединение с эмпирической формулой $R \cdot AsHCl \cdot H_2O$, где в качестве радикала (R) выступает 3-амино-4-гидроксибензил.

Постулаты и сомнения

По аналогии с существовавшими тогда арсеноорганическими соединениями Эрлих предположил, что в сальварсане обязательно будет содержаться двойная связь $As = As$. Этот постулат не подвергался сомнению и кочевал из учебника в учебник. И только ближе к концу XX века новозеландский химик Брайан Николсон заметил, что двойная связь не может быть устойчивой в данном случае и что молекула лекарства, скорее всего, представляет из себя полимер или олигомер. Лишь в 2005 году в международной версии журнала *Angewandte Chemie* тот же профессор Николсон опубликовал результаты исследования, расставившего все точки над i.

СМЕСЬ ЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Смесь тримеров (Б) и пентамеров (В) медленно окисляется с выделением вещества с формулой $RAs(OH)_2$ (где R – по-прежнему 3-амино-4-гидроксибензил), которое обладает высокой химической активностью и, похоже, ответственно за бактерицидный эффект. А вот почему препарат 606 обладал такой высокой специфичностью и избирательно поражал возбудителя сифилиса, ученым еще предстоит выяснить.

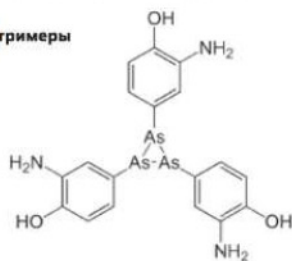


А ТАКИМ САЛЬВАРСАН ВИДЕЛ ЭРЛИХ
Сальварсан оказался смесью циклических соединений: тримеров (Б) и пентамеров (В)

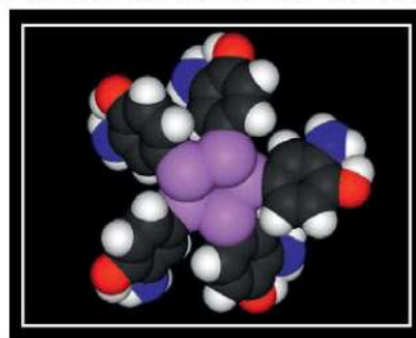
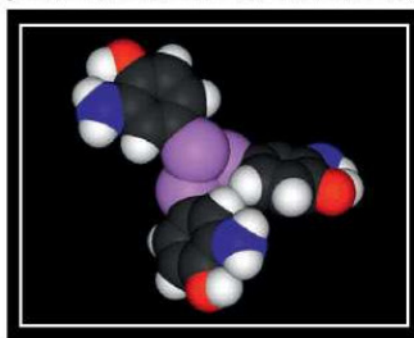
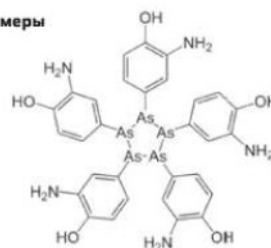


ХИМИЧЕСКАЯ ФОРМУЛА САЛЬВАРСАНА

Б тримеры



В пентамеры



сокращенное химическое наименование получил препарат 606. Случаи исцеления, о которых рассказывал Эрлих, были похожи на чудо. Однако они имели под собой научную основу, десятилетия исследований, сотни ошибок и неудач.

В том же 1910 году фармацевтический концерн Hoechst AG зарегистрировал лекарственное средство сальварсан (от лат. *salvare* – спасать и *arsenicum* – мышьяк), которое целенаправленно боролось с бактериями, придя на смену чрезвычайно токсичному неорганическому сульфиду ртути, которым лечили сифилис ранее.

Эрлих продолжил работу. Сальварсан был плохо растворим в воде, что затрудняло его использование для внутривенных инъекций. Результатом поисков стал неоарсфенамин, синтезированный в 1912 году. Неоарсфенантин, более растворимый, но менее эффективный, медики использовали вплоть до середины 1940-х, до наступления эры антибиотиков. В мире было продано более 2 млн доз 606-го и его растворимого производного.

Заветам Эрлиха верны

Пауль Эрлих стал основателем нового направления в медицине – химиотерапии. Через 28 лет после открытия препарата 606 в медицину пришли сульфаниламиды – продолжатели дела сальварсана. Как и предполагал Эрлих, антимикробное средство нашли среди красителей.

В 1906 году австрийский студент-химик Пауль Гельмо получил из каменноугольной смолы новое вещество – парааминофенилсульфонамид. Оно было бесцветным, но увеличивало эффективность окрашивания в сочетании с другими красителями. Поэтому оно заинтересовало химиков немецкой компании I.G. Farbenindustrie, которые в то время экспериментировали с анилиновыми красителями (в частности, оранжевым). Но медицинский аспект их не слишком интересовал, поэтому об оранжевом красителе надолго забыли – до начала 1930-х, когда им заинтересовался доктор Герхард Домагк, выпускник Кильского уни-

верситета, возглавлявший Институт патологии и бактериологии фармацевтической компании Bayer (входящей в группу I.G. Farbenindustrie).

Домагк обнаружил, что *in vitro* (“в стекле”) краситель почему-то не работал. А вот *in vivo* (“в живом организме подопытных мышей”) сразу же справился с огромным количеством злостных гноеродных бактерий – стрептококков. Мало того, “под топор” нового препарата пошли и пневмококки, и гонококки, и менингококки. Мыши выздоравливали как по мановению волшебной палочки, хотя пневмонии и менингиты были для них смертельны, как и для людей. Домагк понял, что удалось найти поистине чудесный препарат.

Новое средство получило название Prontosil (пронтозил). И его испытания на людях начались гораздо раньше, чем планировал Домагк, причем при достаточно драматичных обстоятельствах. Дело в том, что его собственная дочь работала в той же исследовательской лаборатории и тоже имела дело со стрептококками. Она случайно поранила руку, началась гнойная инфекция, грозившая перерасти в сепсис. Единственным доступным в то время методом лечения была ампутация пораженной конечности. Домагк рискнул и ввел дочери пронтозил. Произшедшее после инъекции вполне можно было бы отнести к чудесным исцелениям. Однако, как и в случае с сальварсаном, никакого чуда не было. Была титаническая работа ученых, опиравшихся на последние достижения науки.

Перед пронтозилом отступили ангины и родильная горячка, раневые инфекции и менингиты, пневмонии и многие другие страшные болезни, уносившие тысячи жизней. 15 февраля 1935 года в немецком научном журнале *Deutsche Medizinische Wochenschrift* были опубликованы результаты исследований, сразу ставшие сенсацией. Прорыв был столь очевидным, что спустя всего четыре года Герхарду Домагку была присуждена Нобелевская премия в области физиологии и медицины с формулировкой “за открытие антибактериаль-

ного эффекта пронтозила”. Правда, денег ученый так и не получил – пришедшие к власти нацисты вынудили его отказаться от награды.

А дальше произошел казус. Компания Bayer, естественно, тут же запатентовала перспективное лекарство. Но французские ученые Жак и Тереза Трефо из Института Пастера уже на следующий год после знаменитой публикации выяснили, что оранжевый цвет пронтозила никакой антибактериальной роли не играет. В организме молекула красителя расщепляется, сбрасывая “оранжевый плащ” и обнажая истинное действующее вещество – сульфаниламид. То самое вещество, которое синтезировал в 1906 году Пауль Гельмо.

Таким образом чистый сульфаниламид оказался вне патентов, доступным для медиков и пациентов всего мира, чему и те и другие оказались несказанно рады. В СССР пронтозил был известен как “красный стрептоцид”, а сульфаниламид – как “белый стрептоцид”. Последний активно применялся в медицине и до сих пор производится в России в виде порошка для местного применения.

К сожалению, в бочке меда химиотерапии нашлась и своя ложка дегтя. Хотя с токсичностью препаратов фармакологи более-менее справились, сбылось опасение Эрлиха – возбудители болезней научились противостоять химиотерапевтическим препаратам, вырабатывая резистентность (устойчивость) к ним. Все чаще врачам приходилось констатировать – даже суперэффективные поначалу сульфаниламиды перестали справляться со своими обязанностями и микробы снова смогли переломить ход сражения в свою пользу. На поле боя должна была появиться новая тяжелая артиллерия, созданная по принципиально другим чертежам, из принципиально других материалов, с принципиально другим действием. К театру боевых действий подтягивались антибиотики, но это уже совсем другая история. **ИИМ**

Автор статьи – врач-токсиколог, научный редактор медицинского журнала “ABC” (www.abc-gid.ru)