

ВОЛОШИН О.С., ГУМЕНЮК Г.Б.✉, ЧЕНЬ І.Б.

Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка,
Україна, 46027, м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2, e-mail: voloshyn@tnpu.edu.ua
✉ gumenjuk@chem-bio.com.ua, (067) 403-31-37

ОЛЕКСАНДР ФЛЕМІНГ (ДО 140-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

Олександр Флемінг – видатний шотландський вчений, Нобелівський лауреат, лікар-бактеріолог, який здійснив відкриття пеніциліну. Народився неподалік невеличкого містечка Дарвел в Шотландії. Освіту отримав в медичній школі при лікарні святої Марії, ступінь магістра і бакалавра наук – в Лондонському університеті. Дослідницька діяльність молодого О. Флемінга розпочалась з вивчення етіології, діагностики та вакцинотерапії інфекційних хвороб, невдовзі він розпочинає працювати над пошуком можливостей лікування хворих на бактеріальні інфекції разом з талановитим військовим медиком Алмротом Райтом. Працюючи упродовж Першої світової війни у Королівській військово-медичній службі, А. Райт і О. Флемінг своїми дослідженнями показали, що використання антисептиків після поранення не дозволяє достатньо ефективно знищити бактеріальні збудники інфекції. По завершенні Першої світової війни О. Флемінг зробив надзвичайно важливе відкриття літичного ферменту з вираженою антибактеріальною дією – лізоциму. Це відкриття спонукало його до активних пошуків антибактеріальних препаратів. У 1928 році Олександр Флемінг здійснив відкриття першого антибіотика – пеніциліну. Він встановив, що пеніцилін є ефективною антибактеріальною субстанцією, здатною впливати на піогенні коки і палички дифтерійної групи. Широке впровадження пеніциліну в клінічну практику з лікувальною метою стало величезною заслугою наукової думки і практичних зусиль Олександра Флемінга, Ернста Бориса Чейна і Говарда Волтера Флорі. Олександр Флемінг фактично розпочав еру антибіотиків. Починаючи з ХХ століття, антибіотики врятували сотні мільйонів життів.

Ключові слова: пеніцилін, лізоцим, антибіотики, бактеріальні інфекції.

Уродженець Шотландії, Нобелівський лауреат, лікар-бактеріолог Олександр Флемінг, людина, з прізвиськом якої асоціюється відкриття ери антибіотиків, народився 6 серпня 1881

року в сім'ї фермера Х'ю Флемінга. Його мати Грейс Флемінг була другою дружиною батька, у великій сім'ї Олександр мав чотирьох зведених братів і сестер і трьох рідних. Ферма батьків мала назву Лохфільд і була розташована неподалік містечка Дарвел. Вже у віці 7 років Олександр залишився без батька, котрий помер і залишив ферму турботам дружини [1]. Свою освіту майбутній бактеріолог розпочав в сільській школі, він відвідував школи Louden Moor та Darvel, також Академію Кілмарнока протягом двох років і нарешті переїхав до старших братів у Лондон [2,3].

Своє життя в столиці юний О.Флемінг розпочинає з роботи клерком, а також продовжує освіту, відвідуючи заняття в Політехнічному інституті. У 1900 році Олександр вступає до Лондонського шотландського полку з наміром взяти участь в англо-бурській війні. В полку він досить швидко отримав репутацію чудового стрільця, крім того, проявив себе, як спортсмен і активно брав участь у змаганнях з водного поло. Однак, до участі у військових діях справа не дійшла, оскільки війна закінчилась. Невдовзі сталась подія, що певним чином вплинула на його подальшу долю – О.Флемінг отримав спадок від дядька у 250 фунтів стерлінгів, а тісне спілкування з старшим братом Томасом, який був за фахом офтальмологом, остаточно вирішило подальший вибір життєвого шляху – медицина. З метою вступу до медичної школи Олександр Флемінг взяв участь в національному конкурсі, отримав дуже високі бали і став стипендіатом медичної школи при лікарні святої Марії.

Молодий О.Флемінг сумлінно навчався і вже у 1906 році стає членом Королівського коледжу хірургів, перед ним відкривається блискача кар'єра талановитого хірурга. Однак, в тому ж часі доля звела його з професором патології Алмротом Райтом, який почав працювати в госпіталі Святої Марії кількома роками раніше. Талановитий військовий медик А. Райт активно працював над пошуком можливостей лікування

© ВОЛОШИН О.С., ГУМЕНЮК Г.Б., ЧЕНЬ І.Б.

хворих на бактеріальні інфекції, саме він став розробником ефективної вакцини проти черевного тифу [1,2].

Відомо, що, незважаючи на виражені здібності до професії хірурга, Олександр ще під час навчання зацікавився бактеріологією. Він хотів досліджувати захисні механізми організму, які протистоять збудникам бактеріальних інфекційних захворювань [3].

Початкова тематика дослідницької діяльності О.Флемінга стосувалась етіології, діагностики та вакцинотерапії інфекційних хвороб і цілком відповідала науковій роботі А.Райта [4]. Молодого перспективного лікаря запросили до наукової співпраці в групу дослідників, очолювану А.Райтом. І Олександр Флемінг, щойно отримавши вчений ступінь у 1906 році, приймає цю пропозицію. Звісно, в той час він не міг знати, що з цією лабораторією буде пов'язане усе його професійне наукове життя.

На початку ХХ століття дослідження в галузі імунології і пошуку нових препаратів терапевтичної дії активно розвивались. Видатний німецький науковець Пауль Ерліх у 1908 році здійснив відкриття першого сучасного антимікробного засобу – сальварсану. І лабораторія Алмрота Райта стала однією з перших, що отримала зразки сальварсану для перевірки. Невдовзі О. Флемінг приступив до практичного використання препарату у приватній медичній практиці [1].

У липні 1914 року розпочалась Перша світова війна, що тривала до листопада 1918 року. Військові госпіталі, польові умови медичної практики, надзвичайна кількість поранених – все це стало справжнім випробуванням для медичних працівників. У цей час О. Флемінг служить у Королівській військово-медичній службі, працює у військовому польовому госпіталі на західному фронті у Франції у званні капітана [2]. В армійському медичному корпусі О.Флемінг зарекомендував себе як блискучий і винахідливий лікар. Він прийшов до висновку, що антисептичні засоби для боротьби з інфекціями в глибоких ранах насправді приносять шкоду і можуть призводити навіть до летальних випадків. Алмрот Райт ще раніше висловив думку про те, що для лікування глибоких ран краще використовувати стерильну солону воду. В підсумку саме А.Райт і О.Флемінг виступили за використання стерильного сольового розчину як ефективної альтернативи антисептикам [3].

Працюючи протягом Першої світової війни у Королівській військово-медичній службі, О. Флемінг зіткнувся зі значною кількістю медичних проблем, над вирішенням яких активно співпрацював з А. Райтом. При лікуванні тяжких бойових ран військові лікарі зіткнулись з серйозними труднощами через інфікування ран великою кількістю різних видів мікробів. У зв'язку з цим, А. Райту запропонували створити у Франції лабораторію для дослідження інфекцій. Приймавши пропозицію, він залучив до роботи Олександра Флемінга [2]. Саме Флемінг у 1915 р першим здійснив мікробіологічну характеристику ран, отриманих під час проведення бойових дій. Результат показав, що на той час рану інфікували переважно споротворні анаероби та стрептококи [5]. Кулі та уламки снарядів проникаючи в тканини людей, заносили із собою бруд і частинки одягу, що містили мікроорганізми і викликали інфікування ран. Як наслідок, глибокі бактеріальні інфекції ставали причиною значного відсотка ампутацій та загибелі поранених. Вогнепальні рани вважають мікробозабрудненими, змішана мікробна флора і некротично змінені ділянки тканин сприяють розвитку інфекційної патології, репаративна регенерація в рані ускладнюється, а діяльність інфекційних збудників здатна поширюватись далеко на сусідні тканини. Як наслідок, частота інфекційних гнійних ускладнень вогнепальних ран у Першу світову війну коливалася в межах 45–60 %, що істотно погіршувало перебіг процесу загоєння [6]. Завдяки дослідженням А.Райта і О. Флемінга стало зрозуміло, що використання антисептиків після поранення не дозволяє достатньо ефективно знищити бактеріальні збудники інфекції. Насамперед, антисептик не міг проникнути в усі глибокі ділянки травмованих тканин організму, крім того, антибактеріальна ефективність діючих речовин антисептиків різко знижувалась при контакті з кров'ю, гноєм і травмованими тканинами поверхні рани. Водночас, використання антисептика призводило до загибелі лейкоцитів в ділянці рани, що істотно пригнічувало імунний захист пошкоджених тканин, оскільки саме лейкоцити забезпечували знищення дуже великої кількості стафілококів і стрептококів. І хоча в цих роботах Олександр Флемінг, як правило, був помічником професора патології Алмрота Райта, він зробив і свій особистий внесок, здійснивши експерименти із «штучною раною». Саме завдяки цим експериментам вдалось остаточно дове-

сти факт неможливості глибокого проникнення антисептиків в рани, через що в цих ділянках мікроби залишались і активно розмножувались [2]. Для проведення цих експериментів О.Флемінг адаптував пристрій авторства доктора Бітті. О.Флемінг отримав ще один важливий результат: йому вдалося довести, що інфікування рани клостридіями – анаеробними спороутворюючими мікроорганізмами – є чинником набагато інтенсивнішого росту культур при вирощуванні разом з аеробними стафілококами і стрептококами.

Активні дослідження О.Флемінга вже після завершення війни дозволили бактеріологу отримати переконливе підтвердження попередніх висновків: відразу після надходження збудників інфекції у кров лейкоцити забезпечують дуже сильну бактерицидну дію, однак використання антисептиків глибоко пригнічує або повністю припиняє захисну функцію лейкоцитів. Результати досліджень щодо характеру розвитку раневих інфекцій дослідник виклав у своїй лекції в Королівському коледжі хірургів у 1919 році.

У 1915 році О. Флемінг одружується з медичною сестрою Сарою Маріон Макелрой, а в 1916 році в подружжя народився син, який згодом також став лікарем. Вже після Першої світової Олександр Флемінг повертається в госпіталь Святої Марії. У 1928 році його обрано професором бактеріології. Він працював там до самої смерті, а в 1946 році став його директором [7].

Протягом наступних років післявоєнної служби талановитий дослідник активно працює над новою темою – виділення збудника звичайних простудних захворювань. На жаль, неодноразові спроби не принесли успіху в цьому напрямку, однак дозволили О.Флемінгу зробити надзвичайно важливе відкриття ферменту з вираженою антибактеріальною дією – лізоциму. Було встановлено, що лізоцим є літичним агентом і здатний впливати на багато мікроорганізмів. О.Флемінгу так і не вдалося визначити причину застуди (як і дуже багатьом іншим дослідникам), однак він зумів відкрити лізоцим, що стало важливим етапом у розвитку імунології. Відкриття ферменту лізоциму дослідник здійснив у 1922 році [8], воно спонукало О.Флемінга до активних пошуків антибактеріальних препаратів, які водночас були б нешкідливі для організму людини.

Працюючи в лабораторії при госпіталі Святої Марії, дослідник приділяє багато часу

активному вивченню властивостей стафілококів. Крім того, О.Флемінг працював над підручником з бактеріології і з цією метою активно досліджував стрептококи, щоб використати результати своєї роботи при написанні відповідного розділу. В ході експерименту дослідник вирощував колонії стрептококів на агар-агарі і зіткнувся з проблемою – пліснявою, що є характерною для вологого клімату і забруднювала культури стрептокока [1].

Відомий вже на той час вчений, у своїй лабораторії не надто багато часу приділяв наведенню порядку і створював певну атмосферу хаотичності. Іноді видатний дослідник не викидав посуд з культурами протягом 2-3 тижнів підряд. І ось, у вересні 1928 року Флемінг повернувся до лабораторії після літньої відпустки. Приступивши до роботи, вчений досліджував різні культури гноєтворних бактерій. В лабораторії зберігались чашки Петрі, які вчений заселив бактеріями ще до канікул. В одній з цих чашок Флемінг виявив цвіль і звернув увагу на той факт, що цвілеві гриби знищили колонії стафілококів. Гриби, що виростили в чашці Петрі, Олександр Флемінг зарахував до роду пеніцилових. Вченому вдалось виділити активну речовину, він назвав її пеніциліном і дослідив, що пеніцилін є достатньо ефективним засобом навіть в низьких концентраціях проти розвитку стафілококу, а ступінь його токсичності менший порівняно з іншими протимікробними засобами [2].

Флемінг вважав, що пеніцилін є ефективною антибактеріальною субстанцією, здатною впливати на піогенні коки і палички дифтерійної групи. Дослідник встановив відсутність токсичного ефекту пеніциліну навіть у великих дозах. Автор відкриття вважав, що пеніцилін варто використовувати для зовнішньої обробки тканин, інфікованих чутливими до пеніциліну мікроорганізмами, оскільки пеніцилін навіть при значному розведенні (у 800 раз) є набагато ефективнішим порівняно з традиційними антисептиками [4].

В той час О.Флемінг навіть не згадував про можливість використання пеніциліну у внутрішньому середовищі організму, в крові. Його стаття у «Британському журналі експериментальної патології» в 1929 році не привернула до себе уваги науковців, однак, він продовжував дослідження. Вивчення властивостей нового препарату здійснювали на тваринах. Однак, невдовзі стався випадок, що ініціював клінічне

використання препарату, що перебував на стадії розробки. Захворів колега Олександра Флемінга – доктор Стюарт Греддок, в нього розвинувся гнійний гайморит з тяжким перебігом. О.Флемінг використав витяжку з пеніциліну і ввів в гайморову порожнину С.Греддока. Вже через три години стан пацієнта істотно покращився [4]. Однак, на отримання пеніциліну йшло дуже багато часу, проблематичним було ізолювання антибіотика після того, як виросла цвіль. О.Флемінг продовжував свої досліді до 1940 року, активно обстоюючи переваги зовнішнього використання пеніциліну, хоча й не бачив перспектив внутрішнього його застосування через відсутність відповідних технологій [2]. Він витратив багато часу і зусиль для отримання пеніциліну, придатного до масового використання у клінічній практиці. Однак, зрештою прийшов до думки, що отримати ліки з пеніциліну буде дуже важко через проблеми з очищенням пеніциліну. Протягом 1928–1940 років видатний дослідник намагався залучити до співпраці багатьох хіміків, однак, за відсутністю результатів нарешті сам припинив роботу над отриманням першого антибіотика [9]. Вчений Оксфордського університету, біохімік Ернст Боріс Чейн продовжив дослідження можливостей клінічного використання пеніциліну після Олександра Флемінга. До співпраці Е. Чейн запросив ще одного вченого з Оксфорду, фармаколога Говарда Флорі та працівників його лабораторії з метою розробки нових методів з вилучення активної речовини. У 1940 році Г.Флорі та Е.Чейну вдалось розробити відповідну технологію для виділення пеніциліну з продукта. Вони зосередили свої зусилля над подальшим вивченням терапевтичних ефектів пеніциліну в клінічних умовах [2, 10]. У середині 1939 р. їм нарешті вдається промисловим способом одержати декілька грамів пеніциліну, який вже можна досліджувати на людях. Життєві потреби стимулюють практичне використання пеніциліну: 12 лютого 1941 р. виготовлений за оновленою методикою препарат вводять одному з лондонських полісменів – Альберту Александру, в якого діагностували сепсис внаслідок інфікування побутової травми. Ефект від використання пеніциліну був помітний, однак його кількості не вистачило для одужання пацієнта.

Необхідність таких розробок різко зросла і мала надзвичайне значення у зв'язку з Другою світовою війною, під час якої зусиллями бага-

тьох країн було налагоджене масове виробництво пеніциліну, що врятувало життя багатьом пораненим та хворим. Фактично, пеніцилін поступово ставав самостійним вагомим фактором в боротьбі. У зв'язку з цим, Г.Флорі терміново виїхав до США, де залучає до виробництва пеніциліну найпотужнішу в Сполучених Штатах фармацевтичну компанію «Пфайзер» [11]. Як наслідок об'єднання зусиль науковців і американських виробників, у 1944 році пеніцилін вже можна було застосовувати для лікування поранених на фронті. О.Флемінг був скромною людиною і не вважав себе головним у розробці можливостей широкомасштабного клінічного використання пеніциліну. Але саме він звернув свого часу увагу на активні властивості речовини, дванадцять років він зберігав, вирощував і використовував вихідну цвіль, намагаючись співпрацювати з хіміками з метою виділення пеніциліну. Тому, в кінцевому рахунку, відкриття пеніциліну та впровадження його використання з лікувальною метою є величезним досягненням наукової думки і практичних зусиль Олександра Флемінга, Ернста Боріса Чейна і Говарда Волтера Флорі та їхніх колег [2].

Присудження Нобелівської премії з фізіології і медицині 1945 року стало заслуженою і очікуваною кульмінацією наполегливих творчих зусиль видатних вчених: Олександра Флемінга, Ернста Боріса Чейна і Говарда Волтера Флорі за відкриття пеніциліну і розробку практичних можливостей його використання при інфекційних хворобах. Відомий щотижневий американський журнал «Тайм» у 1999 році назвав О.Флемінга одним зі ста найважливіших людей ХХ століття за його відкриття пеніциліну, зауваживши, що це відкриття змінить хід історії [4]. На жаль, у 1949 році в сім'ї видатного лікаря-бактеріолога сталась сумна подія – померла його дружина Сара Флемінг. У 1953 році Флемінг одружився з грекинею Амалією Котсурі-Вурекас, з якою багато часу разом працював у госпіталі Святої Марії [1].

Відкриття видатним шотландським вченим Олександром Флемінгом пеніциліну фактично відкрило еру антибіотиків. У ХХ столітті виявлена вченим речовина широко увійшла в виробництво фармацевтичних препаратів, стали здійснювати його штучний синтез, що допомогло в боротьбі з великою кількістю захворювань. Слід відзначити, що саме О.Флемінг першим зауважив здатність бактерій формувати стійкість до антибіотиків при застосуванні малих

доз пеніциліну, аналогічний ефект спостерігали при повторному використанні пеніциліну через незначний проміжок часу. Про небезпеку завчасного використання антибіотика ще до діагностики інфекційного захворювання попереджали і А. Райт, і О. Флемінг [11].

За свою видатну наукову діяльність Олександр Флемінг був нагороджений медаллю Джона Скотта (у 1944 р.), Нобелівською премією з фізіології та медицини (у 1945 р.), медаллю Альберта (у 1946 р.), отримав звання гунтерсь-

кого професора Королівського коледжу хірургів Англії. За внесок у винайдення першого антибіотика Папська академія Наук прийняла О. Флемінга у свої члени [7].

У 1955 році О. Флемінг помер у своєму будинку в Лондоні від серцевого нападу у віці 73 років. Видатний дослідник похований в знаменитому соборі Святого Павла. Лабораторія в Лондоні, де працював О.Флемінг, стала його музеєм, а пеніцилін врятував і досі продовжує рятувати життя мільйонів людей [2].

References

1. Tocchi S. Alexander Fleming: The Man Who Discovered Penicillin. Enslow Publishers, 2002. 128 p.
2. Matvienko Y. Alexander Fleming. *Medicine of the world*. Retrieved from: <http://msvitu.com/archive/2015/february/article-9.php>. [in Ukrainian]
3. Tan S. Y., Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Medical Journal*. 2015. Vol. 56 (7). P. 366–367. doi: 10.11622/smedj.2015105.
4. Zikic M., Avramovic B., Rabi Zikic T. One percent of Nobel prize in medicine until nowadays for a few million people's lives: Concerning penicillin 80 years after discovery. *Current topic in neurology, psychiatry and related disciplines*. Vol. XVII, 2009. P. 72–78. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/220027032_One_percent_of_Nobel_prize_in_medicine_until_nowadays_for_a_few_million_people's_lives_Concerning_penicillin_80_years_after_discovery.
5. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. *Bull World Health Organ*. 2001. Vol. 79 (8). P. 780–790. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2566493/pdf/11545337.pdf>
6. Fomin O.O., Fomina N.S., Kondratjuk V.M. Characteristics of biological properties of microflora isolated from wounds of injured victims in ATO zone. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2016. № 26. P. 136–140. [in Ukrainian]
7. Brown K. Penicillin Man: Alexander Fleming and the Antibiotic Revolution. The History Press. 2005. 368p.
8. Hare R. The scientific activities of Alexander Fleming, other than the discovery of penicillin. *Medical History*. 1983. Vol. 27 (4). P. 347–372. doi: 10.1017/s0025727300043386.
9. Ligon B.L. Penicillin: its discovery and early development. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. 2004. Vol. 15 (1). P. 52–57. doi: 10.1053/j.spid.2004.02.001.
10. Demain A., Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. *The Journal of Antibiotics*. 2009. Vol. 62. P. 5–16. doi:10.1038/ja.2008.16.
11. Bentley R. The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspect Biol Med*. 2005. Vol. 48 (3). P.444–452. doi: 10.1353/pbm.2005.0068.

VOLOSHYN O.S., HUMENIUK H.B., CHEN I.B.

V. Hnatiuk Ternopil National Pedagogical University,

Ukraine, 46027, Ternopil, M. Kryvonosa str., 2, e-mail: gumenjuk@chem-bio.com.ua

ALEXANDER FLEMING (DEDICATED TO THE 140th BIRTH ANNIVERSARY)

Alexander Fleming is a prominent Scottish scientist, Nobel laureate, and bacteriologist who discovered penicillin. He was born near the small town Darwell in Scotland. He studied at St. Mary's Hospital Medical School and received his master's and bachelor's degrees from London University. The research of the young scientist began with the study of the etiology, diagnosis and vaccine therapy of infectious diseases, he soon began working on finding treatment options for patients with bacterial infections with a talented military doctor Almroth Wright. Working in the Royal Military Medical Service during the First World War, A. Wright and O. Fleming showed that the use of antiseptics after injury does not destroy bacterial pathogens effectively. After the war, O. Fleming made an extremely important discovery of a lytic enzyme with a pronounced antibacterial effect - lysozyme. This discovery prompted him to search for antibacterial drugs actively. In 1928, Alexander Fleming discovered the first antibiotic – penicillin. He found that penicillin is an effective antibacterial substance that can affect pyogenic cocci and diphtheria bacilli. The widespread introduction of penicillin into clinical practice has saved hundreds millions of lives.

Keywords: penicillin, lysozyme, antibiotics, bacterial infections.