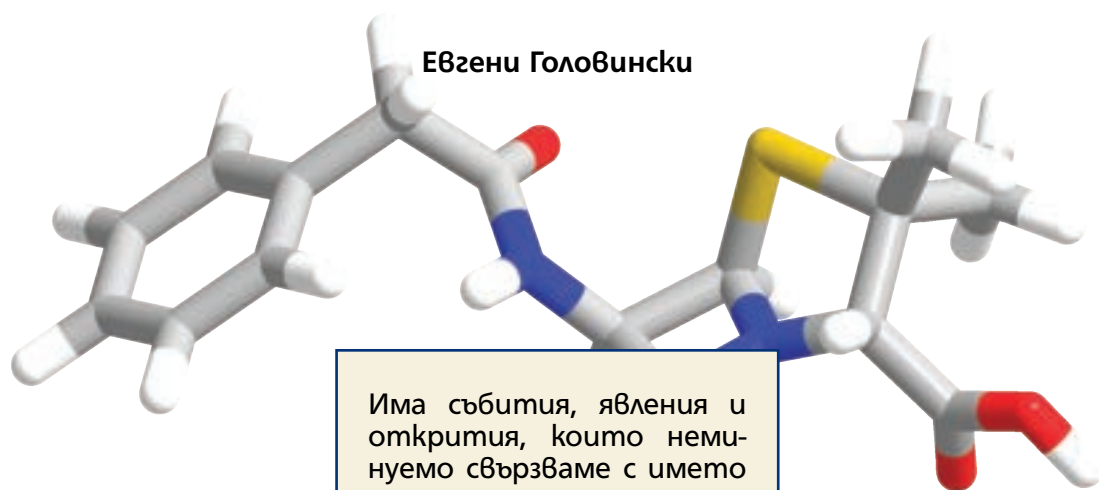


Първото клинично приложение на пеницилина

120 Години от рождението на Хауард Уолтър Флори



Има събития, явления и открития, които неминуемо свързваме с името на личност, допринесла за тяхното популяризиране. Името на Менделеев е свързано с периодичния закон, това на Дарвин – с учението за биологичната еволюция, а името на Айнщайн – с теорията за относителността.

Същото важи и за името на Александър Fleming, което като че се е сродило с пеницилина. Дори нещо повече – с цялата епоха на антибиотиците и тяхното приложение в медицината. В този случай има

неволно недооценяване на имената на двама други големи учени, които получават заедно с Fleming Нобеловата награда по медицина за 1945 година за „откриването на пеницилина и неговото лечебно действие при различни инфекциозни заболявания“. „Неизвестните“ двама лауреати са Ернст Борис Чейн и Хауард Уолтър Флори.

В историята на науката отколе битува представата, че пеницилинът е открит

от Fleming „случайно“. Спора от плесен попаднала случайно в лабораторен съд с хранителна среда, която съдържа бактерии – стафилококи. Една сутрин Fleming наблюдавал, че в широка зона около раз-

вилата се плесен (по-късно той установява, че това е плесента *Пеницилиум*) стафилококите са унищожени. У него възниква идеята да намери антибактериалното вещество, което отделя плесента. Но да видиш явлението е едно, а да разбереш и докажеш на какво се дължи то е нещо друго. Не случайно Луи Пастър е казал: „Не всекиму помага случаят. Съдбата гарява само подготвените умове“. Тази мисъл особено добре подхожда

и за откривателя на пеницилина. Минава време, изследванията на Флеминг се увенчават с успех и той с присъщото му чувство за хумор отбелязва: „И все пак спорите не се вдигнаха от азара, за да ми кажат: Знаете ли, ние отделяме антибиотик!“.

Минават години от „случайното“ откритие на Флеминг. В упоритата изследвателска работа по изолирането и пречистването на противомикробното вещество на плесента *Пеницилиум* се включват химици и биохимици. Заедно с тях Флеминг успява да получи относително пречистен и активен, макар и немного траен филтрат от културата. Активната противомикробна съставка Флеминг нарича *пеницилин* - по наименованието на произвеждащата го плесен.

Флеминг е убеден, че пеницилинът ще се окаже много добро химиотерапевтично средство и че ще дойде време, когато той ще намери приложение за лекуване на болни. За да се стигне до такъв етап е трябвало да мине не малко време. За известен период Флеминг престава да се занимава с антибактериалното действие на пеницилина, докато към проблема не проявяват настойчив интерес други двама учени. Това са именно споменатите забележителни изследователи, които стават последователи на Флеминг. Единият, Хауърд Уолтър Флори (Sir Howard Walter Florey, 1898 – 1968) е патолог, пристигнал от Австралия, а другият по образование е химик и е емигрирал от Германия, когато там се загнездва заразата на национал-социализма. Това е Ернст Борис Чейн (Ernst Boris Chain, 1906 – 1979).

Тази година се навършват 120 години от рождението и 70 години от кончината на Флори. Флори е лекарят, който пръв използва пеницилина като терапевтично средство за лекуването на болен пациент.

Хауард Флори е роден на 24 септември 1898 г. в Аделауда, Австралия. Неговият баща, Джоузеф Флори е емигрирал от Великобритания в Австралия и успял да стане достатъчно имотен предприемач. Неговият син, Хауард, още отрано се проявявал



Хауърд Флори е един от тримата учени, които бяха отличени с Нобеловата награда по медицина (1945) „...за откриването на пеницилина и неговото целечно въздействие при различни инфекциозни заболявания“

като даровит и способен младеж. Става студент по медицина в университета в Аделауда (1917 – 1921). Спечелвайки престижна стипендия Флори продължава от 1921 г. да изучава медицина в Колежа Магдалина в Оксфорд. Защитава с голям успех докторска дисертация през 1927 г. в Университета Кембридж. Наред с блестящите си успехи при университетската си подготовка Флори се изявявал и като забележителен спортист.

Студентските години на Хауард Флори дават възможност за заговоряване на научно му любопитство. В Оксфорд той има шанса да работи под ръководството на забележителния учен Чарлс Шерингтън (Sir Charles Scott Sherrington, 1857 – 1952) в областта на неврофизиологията. След пре-

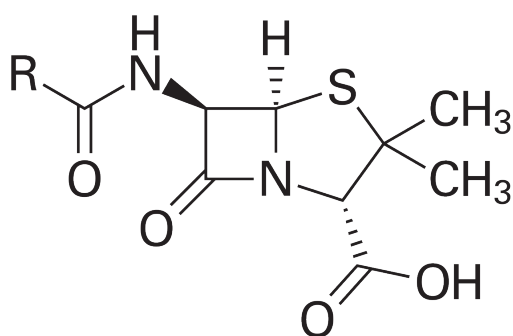
местването си в Кембридж, Флори продължава изследователска работа. Тук негов ръководител е друг нобелов лауреат – Фредерик Хопкинс (Sir Frederick Gowland Hopkins, 1861 – 1947), от когото получава и задълбочени биохимични познания.

След защитата на докторската си дисертация, Хауърд Флори усъвършенства подготовката си по патология в Съединените Щати и в Кембридж. През 1931 г. той става професор по патология в Университета в Шефилд, през 1935 г. – професор в Оксфорд. В Оксфорд той остава до края на научната си кариера – през 1962 г. Умира през 1968 г. в Оксфорд.

Като професор в университета в Оксфорд Флори става шеф на катедрата по патология. Тази позиция му дава възможността да организира изследователската работа в ръководеното от него звено по свое виждане. А това виждане било вече оформено под влиянието на авторитетите на Шерингтън и Хопкинс и било основано на необходимостта от привличането на биохимични подходи. За да може да осъществи това, Флори помолил Хопкинс да му препоръча добър биохимик, който да оглави биохимичните изследвания в кате-

драта. Професор Хопкинс му посочил името на своя дипломант Ернст Борис Чейн. Ернст Чейн действително се присъединил към Флори в Оксфорд през 1935 г. За науката оформилото се сътрудничество се оказало много положително. Отначало Флори предложил на новопостъпилния химик да се земе с изучаването на ензима лизозим, който въпреки беше заинтересувал навремето и Флеминг. Един друг изследователски обект на Флеминг също станал тема на научната работа на Чейн. Това бил пеницилинът, за който младият химик научил от публикацията на Флеминг от 1929 г.

За да провежда по-мощни и задълбочени изследвания върху химиотерапевтичното действие на пеницилина на Флеминг са му били необходими значителни количества от веществото. Това обаче не бил лесен за преодоляване проблем, включително и поради това, че пеницилинът е химически доста нестабилен. Всеки, който би се заел да предприеме по-мощни изследвания върху практическото приложение на пеницилина е трябвало да намери начини за получаването му в по-големи количества при условие за по-доброто му стабилизиране. Преследвайки тези цели, Хауард Флори, Ернст Чейн и тяхните колеги и сътрудници започват през 1939 г. разработване на нови методи за култивиране на големи количества плесени от рода Пеницилиум. Заедно с това те намират и подходящи технически методи за добиването и пречистването на антибиотика. През 1940 г. учените вече разполагат с достатъчни количества пеницилин, за да могат да започнат по-мощни проучвания върху животни. Флори бил впечатлен от получените резултати, които му дали основание да предприеме и клинична проверка на химиотерапевтичното действие на пеницилина. Въпреки, доста по-късно, през 1967 г., в едно интервю Хауард Флори споделя, че първоначалните му занимания с пеницилина са били само за задоволяване на изследователския му интерес, а не са целяли клинични резултати. Първият пример за прилагане на пеницилина като терапевтич-



Откритият през 1928 г. от Александър Флеминг антибиотик е бензилпеницилин (още – пеницилин G, или просто „пеницилин“), представител на т. нар. „бета-лактамни антибиотици“. Характерно за тяхната структура е наличието на четириатомен лактамен пръстен. При другите пеницилини бензильовият остатък е заменен с други заместители

но средство при хора се отнася към началото на 1941 г.

Случаят бе пожелал първият пациент да е 43-годишният полицай Алберт Александър, който ограскал устните си с изгички от роза, което довело до инфекция и сепсис. Когато положението станало критично, Флори решил да рискува. Въвел инжекционно 160 милиграма пеницилин, телесната температура на болния спаднала след 24 часа и болестта отстъпила. Това станало на **12 февруари 1941 г.** – **първото успешно прилагане на пеницилин в историята на медицината!** За жалост количеството на приложени антибиотик не било достатъчно и пациентът скоро починал.

Последващите клинични резултати от прилагането на пеницилина като химиотерапевтично средство доказват неговата висока ефективност. Скоро се разбрало, че разгорялата се по това време Втората световна война настойчиво изисква големи количества от препарата. През юни 1941 г. Хауърд Флори заедно с биохимика Норман Хитли заминава за Съединените щати за обсъждане на възможностите за неговото промишлено производство. В предхождащия период на експерименталната работа Норман Хитли беше допринесъл много за разработването на технологията по получаването на пеницилина. За реализирането на този проект допринасят редица институции, а американското правителство помага за отпускането на големи финансови средства. Усилията дават резултат – по време на десетта на войските в Нормандия през 1944 г. американските фармацевтични лаборатории успяват да произведат достатъчни за нуждите на армията



Нобелова награда за физиология или медицина 1945

За откриването на пеницилина и неговия лечебен ефект при различни инфекциозни заболявания



Александър Флеминг



Ернст Чейн



Хауърд Флори

количества пеницилин. Според най-скромни преценки творческите усилия на бъдещите трима Нобелови лауреати Флори, Флеминг и Чейн са довели да спасяването на най-малко 200 милиона човешки живота. Според бившия министър-председател на Австралия, сър Робърт Мензиес, Хауърд Флори е най-важният човек, който е раждала неговата страна.

След края на войната Флори продължил изследванията си върху антибиотиците, особено върху цефалоспориите. Заедно с това не прекъснал работата си по изучаването на структурата и функцията на кръвоносните съдове. За забележителните си научни и организационни приноси получава престижни отличия, става „пер“ на Англия и бива удостоен с благородническо звание. Става член на най-авторитетни национални и международни научни дружества. През 1960 г. Флори е избран за президент на английското Кралско Дружество (Royal Society). Така той е първият австралиец, оглавил най-авторитетната английска научна организация. ■

Странните навици на японските макаци



Макаците (род *Macaca*) са най-широко разпространените съвременни маймуни. На науката са познати около 20 вида макаци, обединени в семейството на Комкоподобните маймуни (*Cercopithecidae*). Те населяват огромни територии от Северна Африка, Южна и Югоизточна Азия, вкл. японския остров Хоншу. Малка популация макаци живее свободно и в южната част на Европа, в района на Гибралтар.

На остров Хоншу макаците обитават главно широколистните гори на надморска височина до около 1650 м. и се справят отлично със зимните условия. А средната зимна температура в тази част на Япония е около -5 градуса по Целзиус. Зоолозите отделят японските макаци в самостоятелен вид – *Macaca fuscata*, който е известен в научната литература и като „снежен“ макак (*Snow macaca*). Снежният макак живее в групи от 10 до около 100 индивиди от различни възрасти и популациите имат сложна социална йерархия. Възрастните мъжки индивиди достигат на височина до около 90 см. и те са обикновено признатите водачи на групите. Масата им не е голяма и те тежат само около 5 – 6 кг., а женските имат още по-скромни размери и тегло.

Средната продължителност на живота им е около 25 – 30 г. Японските макаци са всеядни животни и менюто им включва както вегетарианска храна – листа, корени и плодове на растения, така и насекоми, ракообразни, дребни бозайници и птици, яйца и др. Отдавна известен навик на японските макаци, който много рядко се среща при другите жи-

вотни, е навикът им да мият храната си преди консумация в местните потоци, реки и водоеми.

Японските макаци са единствените съвременни маймуни, които живеят на север от паралела на Козирога в Северното полукуло. Както посочихме, те са наречени и „снежни“ маймуни поради факта, че в северните райони на о-в Хоншу зимата често продължава до 4 месеца и те ги преживяват като посещават естествените горещи извори в района и прекарват часове, потопени в тях. Любимо занимание по време на топлите „процедури“ е да се пощят взаимно и често да си „подгреват“ в приятно топлите басейни. В последно време японските макаци станаха много популярни и за българските зрители на телевизията в рекламите на известна австрийска банка за рекламиране на жилищни кредити сред населението. В студентите зимни дни те престояват дълго в топлите извори и понякога побеляват от натрупания върху тях сняг, но това ги спасява от измръзване и болести.

В последните години японски учени са извършили по-системни изследвания върху поведението и странната любов на

макаците към топлите водоизточници и стигнали до извода, че чрез „водните процедури“ маймуните не само се топят, но и се лекуват. Д-р Р. Такешита (Dr R. Takeshita) от Природния парк „Дзигокудани“ и неговите сътрудници провели специални наблюдения върху поведението на 12 възрастни женски макаци в продължение на няколко месеца – от април до декември и дошли до извода, че чрез водните процедури в горещите водоизточници макаците не само оцеляват от студа, но и се лекуват от стрес. Това свое твърдение те доказват чрез биохимични изследвания на фекалите на маймуните и по-специално чрез установяване степента на разграждането на глюкокортикоидните хормони, отделяни чрез тях. Известно е, че нивото на отделените глюкокортикоиди се увеличава по време на стрес и изследователите установили, че след престоя на макаците в топлите водоизточници тяхното ниво се понижавало значително. Било установено също, че женските макаци, които стояли по-високо в йерархията на групата, стояли по-продължително време в горещите водоизточници и това било още едно доказателство за „стресовата терапия“, която те използвали. Защото, както авторите твърдят, възрастните женски макаци са подложени на пове-

че стресови състояния в групата поради различни конфликти както между половете, така и между младите и възрастните, грижите за малките в семейството и пр. Своите първи наблюдения и изводи, японските учени публикуват в международното списание „*Primates*“ (2017) и заявяват продължаване на изследванията си чрез по-прецизни анализи на кръвта и слюнката на японските макаци за по-убедително доказване на своето откритие.

В последното десетилетие още един странен навик е установен при японските макаци, който привлича вниманието на етолозите и зоопсихолозите. Това е констатираният факт на преследване и съешаване на мъжки макаци с млади сърнички от вида петнист елен, който също има диви популации на остров Хоншу. В литературата даже съществуват сведения за регистрирани досега 14 подобни двойки, които са били обект на по-продължително наблюдение и изследване. Нещо повече, подобна тенденция на близост и съешаване е установена и при млади женски макаци и петнисти елени. Подобен, непонятен за сега навик при толкова далечно родствени животни, е известен и при кралски пингвини и тюлени, но значително по-рядко.

По Primates и Science News

