

С. Г. Опімах
**ВИХОДЕЦЬ ІЗ УКРАЇНИ ЗЕЛЬМАН АБРАХАМ ВАКСМАН — ВИДАТНИЙ ВЧЕНИЙ,
НОБЕЛІВСЬКИЙ ЛАУРЕАТ, РОДОНАЧАЛЬНИК СТРЕПТОМІЦИНУ
ТА СУЧАСНОЇ ЕРИ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ**

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**ВИХОДЕЦЬ ІЗ УКРАЇНИ ЗЕЛЬМАН АБРАХАМ ВАКСМАН —
ВИДАТНИЙ ВЧЕНИЙ, НОБЕЛІВСЬКИЙ ЛАУРЕАТ,
РОДОНАЧАЛЬНИК СТРЕПТОМІЦИНУ ТА СУЧАСНОЇ ЕРИ
ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ**

С. Г. Опімах

Резюме

Протягом свого існування людство проживало як еволюцію та прогрес в питаннях здоров'я, так і несло тягар складних захворювань та скороченої тривалості життя. Туберкульоз є прикладом патології, яка донедавна була вищою для хворого. Кожен успішний крок у пошуках лікування туберкульозу (що означає спасіння життя) є безцінним.

Метою даної роботи є дослідження біографії лауреата Нобелівської премії з фізіології чи медицини (1952) Зельмана Ваксмана та історії відкриття стрептоміцину за даними літератури.

Зельман Ваксман народився у 1888 році в українському селі Нова Прилука неподалік Вінниці, у віці 23 років емігрував до Сполучених Штатів. Отримав освіту бакалавра у 1915 році, а у 1916 — ступінь магістра на сільськогосподарському курсі Ратгерського коледжу. В 1918 році Зельман отримав ступінь доктора філософії з біохімії в Каліфорнійському університеті. З 1918 року працював у відділі мікробіології ґрунту Ратгерського університету та займався дослідженням актиноміцетів. У 1923 році Ваксман виявив, що деякі актиноміцети виробляють речовини, токсичні для бактерій, а у 1939 розпочав широку програму досліджень із визначення природи речовин, за допомогою яких різні ґрунтові мікроби знищують один одного. У 1940 році було виділено актиноміцин, дієвий, але токсичний антибіотик. У 1942 році був виявлений і досліджений антибіотик стрептотрицин, який мав високий ступінь активності проти туберкульозної палички, але був занадто токсичним. В 1943 році разом із аспірантом Альбертом Шацем було виділено два штами *Actinomyces*, які продукували речовину із антибіотичною активністю — стрептоміцин. При вивченні стрептоміцину була виявлена антибіотична дія проти кількох бактерій, включаючи туберкульозну паличку. Препарат не був токсичним для тварин. Великі практичні перспективи стрептоміцину для лікування туберкульозу та інших інфекцій призвели до присудження Нобелівської премії з фізіології та медицини в 1952 році. Доктор Ваксман ввів в мікробіологію і популяризував термін «антибіотик». Він опублікував понад 447 статей і написав, самостійно чи зі співавторами, 28 книг. При врученні Нобелівської премії розробнику стрептоміцину, препарату, що врятував тисячі людських життів, видатного вченого відзначили як одного із найбільших благодійників людства.

Ключові слова: Зельман Абрахам Ваксман, стрептоміцин, туберкульоз, історія медицини.

Укр. пульмонол. журнал. 2023; 31(4):65–73.

Опімах Світлана Генріхівна
ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
Відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень
Старший науковий співробітник
Канд. мед. наук
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел./факс: 380 44 275-27-33, sveta_infodoc@ukr.net

**SELMAN ABRAHAM WAKSMAN, BORN IN UKRAINE — AN
OUTSTANDING SCIENTIST, A NOBEL LAUREATE, THE DISCOVERER
OF STREPTOMYCIN AND THE MODERN ERA OF ANTI-
TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY**

S. G. Opimakh

Abstract

Throughout its existence, humanity has experienced both evolution and progress in health matters and borne the burden of complex diseases and shortened life duration. Tuberculosis is an example of a pathology that until recently was a sentence for the patient. Every successful step in the search for tuberculosis treatment (which means saving a life) is priceless.

The aim was to study of the biography of Selman Waksman and the history of the streptomycin discovery according to the literature data.

Selman Waksman was born in 1888 in a Ukrainian village near Vinnitsa, and immigrated to the United States in 1910. He received a bachelor's degree in 1915, and in 1916 — a magister degree in the agricultural course of Rutgers College. In 1918, Selman received Ph.D. in Biochemistry in the University of California. Since 1918, he worked in the Department of Soil Microbiology at Rutgers University and studied actinomycetes. In 1923, Waksman discovered that certain actinomycetes produced substances toxic to bacteria, and in 1939 he began an extensive research program to determine the nature of the substances by which various soil microbes destroyed each other. Actinomycin, an effective but toxic antibiotic, was isolated in 1940. In 1942, the antibiotic streptothricin was discovered and studied, a highly active against the *M. tuberculosis*, but too toxic. In 1943, together with graduate student Albert Schatz, two strains of *Actinomyces* were isolated, which produced a substance with antibiotic activity — streptomycin. Streptomycin had shown antibiotic activity against several bacteria, including *M. tuberculosis*. The drug was not toxic to animals. The great practical prospects of streptomycin for the treatment of tuberculosis and other infections led to the award of the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1952. Dr. Waksman introduced and popularized the term "antibiotic" in microbiology. He published more than 447 articles and wrote, independently or with co-authors, 28 books. When the Nobel Prize was awarded to the developer of streptomycin, a drug that saved thousands of human lives, the outstanding scientist was recognized as one of the greatest benefactors of mankind.

Key words: Selman Abraham Waksman, streptomycin, tuberculosis, history of medicine.

Ukr. Pulmonol. J. 2023; 31(4):65–73.

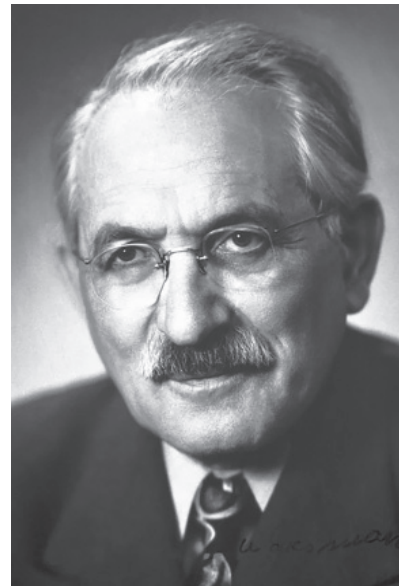
Svitlana G. Opimakh
SO "National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine"
Department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases
Senior research associate
Candidate of medical science
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine
Tel./fax: 380 44 270 27 33, sveta_infodoc@ukr.net

Туберкульоз — інфекційне захворювання, яке найчастіше вражає легені та викликається збудником *Mycobacterium tuberculosis*, зустрічається в будь-якій частині світу, переважно вражає дорослих у найбільш продуктивні роки їх життя, однак у групі ризику знаходяться всі вікові категорії населення [1]. Через свою інфекційну природу, складну імунологічну відповідь, хронічне прогресування та необхідність тривалого лікування туберкульоз завжди був серйозним тягарем для здоров'я. Поява мультирезистентних форм і поточна епідемія ВІЛ-інфекції спричинює серйозні соціальні наслідки, а профілактика та лікування туберкульозу є постійною проблемою протягом історії людства [2].

На сьогодні туберкульоз виліковний і йому можна запобігти, але це не завжди було так [1]. Туберкульоз відомий із давніх часів. Існує гіпотеза, що рід *Mycobacterium* виник понад 150 мільйонів років тому. *Mycobacterium tuberculosis* ймовірно виник близько 35 000 років тому. Генотип *M. tuberculosis* має складну структуру, а туберкульозні бацили були сучасниками ранніх гомінід в Східній Африці і еволюціонували разом зі своїм господарем-людиною набагато довше, ніж вважалося раніше [3]. Типові для туберкульозу деформації скелету виявлені в Єгипетських муміях, подібні для туберкульозу аномалії чітко ілюструються в ранньому єгипетському мистецтві. Письмові відомості про туберкульоз, датовані 3300 і 2300 роками до нашої ери, були знайдені в Індії та Китаї відповідно. Про туберкульоз згадується у давньоєврейських біблійних книгах, писемних документах Стародавньої Греції та Римської Імперії [2]. Протягом тисяч років захворювання не мало ефективних засобів терапії. З давніх часів основним лікуванням туберкульозу було перебування в помірному кліматі, прогулянки на свіжому повітрі, фізичні вправи, збалансоване харчування та ізоляція хворих [4].

Коли 24 березня 1882 року Роберт Кох презентував відкриття збудника туберкульозу, здалося, що засоби боротьби з туберкульозом (хворобою, яка в XIX столітті спричиняла, за деякими даними, близько 25 % усіх смертей у Массачусетсі та Нью-Йорку та забирала життя однієї чверті населення Європи) тепер стануть доступними. Кох узагальнив: «У майбутньому боротьба з цією жахливою чумою людства матиме справу не з чимось невизначеним, а з відчутним паразитом, умови життя якого здебільшого відомі та які можна та слід досліджувати далі» [5]. Але пошуки ліків затягнулися. До відкриття у 1943 році першого ефективного протитуберкульозного засобу, стрептоміцину, пройшло ще близько 60 років. Туберкульоз був основною причиною захворюваності і смертельним ворогом людства протягом тисячоліть. З усіх досягнень медицини успішне лікування туберкульозу мало найбільший вплив на суспільство. Відкриття стрептоміцину розпочало сучасну еру протитуберкульозної хіміотерапії [6]. При врученні Нобелівської премії розробнику стрептоміцину, препарату, що врятував тисячі людських життів, видатного вченого відзначили як одного із найбільших благодійників людства [7].

Винахідник стрептоміцину — Зельман Абрахам Ваксман (*Selman Abraham Waksman*) є вихідцем з України.



Зельман Абрахам Ваксман [8]

Зельман Ваксман народився 22 липня 1888 року в українському селі Нова Прилука, що розташоване на відстані 30 км від Вінниці. Батько, Яков Ваксман, скромно заробляв на життя, доглядаючи та орендуючи кілька невеликих будинків. Мати, Фрадія Лондон, керувала власним галантерейним бізнесом, створеним під час від'їзду батька на військову службу. Як єдину дитину в сім'ї, що вижила, Зельмана любили і підтримували в його схильності перевершувати стандарти своєї спільноти, а не бунтувати проти них. Ваксман мав великий ентузіазм до навчання, кілька років вивчав Біблію і Талмуд, а також історію побожного єврейського народу. Починаючи з 10 років, він постійно допомагав у навчанні іншим менш здібним учням щодо їхніх слабких місць у освіті. Одночасно сам він займався з наставниками, щоб прискорити свій розвиток. В автобіографії Ваксман згадував про враження юності, які спонукали його до кар'єри дослідника процесів життєдіяльності. Багаті чорноземи його рідної землі та навколишніх сіл сприяли активній сільськогосподарській діяльності, яку не можна було не помітити. Можливо, ці спостереження сформували ранню, не до кінця сформульовану цікавість до біологічних і хімічних процесів, які відбуваються в родючому ґрунті [9].

Ймовірно, його сім'я очікувала, що він стане меламедом, учителем місцевої молоді, але вчителі та батько сприяли зацікавленості більш масштабними проектами великого світу назовні. У віці 20 років, після смерті матері, він відмовився від спадщини в будинку свого батька і переїхав спочатку до Житомира, а далі до Одеси [9]. Тож початкову освіту Зельман здобув переважно у приватних викладачів, а шкільне навчання закінчив у вечірній школі в Одесі. У 1910 році екстерном отримав атестат зрілості в п'ятій одеській гімназії, після чого, наслідуючи приклад деяких своїх родичів, емігрував до Сполучених Штатів [8].

Зельман оселився у двоюрідного брата, який був фермером в Метачен, Нью-Джерсі, і працював на сімейній фермі. Навесні 1911 року він виграв державну сти-

пендію, а восени вступив до сусіднього Ратгерського коледжу (Rutgers College). Там він став учнем авторитетного професора Джейкоба Ліпмана (Jacob G. Lipman), який порадив навчатися не на медичному, а на сільськогосподарському курсі. Будучи здібним студентом, Ваксман виконав вимоги про присвоєння ступеня бакалавра наук протягом трьох років, тому доктор Ліпман запропонував, щоб на четвертому курсі навчання він присвятив свій час вирощуванню та дослідженню широкого переліку ґрунтових мікробів [9,10].

У 1915 році Зельман отримав ступінь бакалавра наук у галузі сільського господарства, після чого доктор Ліпман рекомендував Ваксману продовжити навчання. Зельман був призначений науковим асистентом із ґрунтової бактеріології на сільськогосподарській експериментальній станції Нью-Джерсі. При проведенні аналізів бактерій у культуральних зразках із послідовних шарів ґрунту його зацікавили гриби та, зрештою, актиноміцети — плеоморфні ниткоподібні бактерії, які регулярно зустрічаються у землі. У 1915 році він вперше зустрів організм, який зробить його відомим. Разом з Роландом Кертіс (Roland Curtis) вони виділили й описали *Actinomyces griseus*, який пізніше буде перейменовано на *Streptomyces griseus* [11]. Актиноміцети — досить повільно зростаючі нитчасті ґрунтові бактерії, в той час їх вивчали рідко. Зельман Ваксман присвятив їхньому вивченню весь час своєї магістерської роботи. Актиноміцети, особливо *Actinomyces griseus*, стали його улюбленими організмами для майбутніх досліджень, основним інтересом і головною темою дисертації. Магістерську дисертацію Зельман захистив у 1916 році [9, 10].

У 1916 році він набуває громадянства Сполучених Штатів та вирушає у Берклі, де був призначений науковим співробітником Каліфорнійського університету. Переїзд до Каліфорнії також був весільною подорожжю після його одруження з Деборою Митник (Deborah Mitnik), досвідченою вокалісткою та артисткою з його рідного міста. Вона стала провідником і поштовхом для його культурного розвитку в Сполучених Штатах і за кордоном. Їх віддане партнерство залишилося непохитним і збагатило решту їхнього життя [9].

Із Ратгерсу Ваксман взяв кілька зразків актиноміцетів для вивчення біохімії в Каліфорнійському університеті, де виконав докторську дисертацію з Г. Брейлсфордом Робертсоном (H. Brailsford Robertson). Енергійно досліджуючи актиноміцети та гриби, він аналізував і систематично повідомляв про мікроорганізми, які можна зустріти в кількох ґрунтових середовищах Нового Світу. Малодосліджені актиноміцети продовжували бути предметом, у якому він став великим експертом. В 1918 році Зельман отримав ступінь доктора філософії з біохімії [8]. Через необхідність доповнити свою стипендію на навчання в аспірантурі він почав працювати в промисловій медичній організації Cutter Laboratories, де розробив модель, яка виявилася корисною пізніше [9].

У 1918 році він повернувся у Ратгерс, відділ сільськогосподарської бактеріології, який з часом реорганізував у відділ мікробіології ґрунту. Його становище спочатку було непевним. Маючи потребу збільшити мізерний

дохід, він створив зручне співробітництво з місцевою промисловою лабораторією Takamine. У вересні 1919 року у подружжя народився син, якого назвали Байрон Халстед Ваксман. Після деяких проблем зі здоров'ям дитина сама стане активним і здібним учнем, а зрештою — досвідченим імунологом, продовжуючи сімейну традицію служіння медичній науці та громадськості [9].

У 1922 році при продовженні дослідження ґрунтової мікрофлори Зельман описав нові тіобацити, що окислюють елементарну сірку. Його інтерес не обмежувався бактеріологією, природні хімічні процеси у ґрунті завжди були у фокусі уваги Ваксмана. Він свідомо прагнув до аналізу та розуміння хімічних і фізіологічних процесів у ґрунті, але його найбільш помітні успіхи були у пошуку та описі цінних мікроорганізмів [9].

У 1923 році Ваксман із своїм учнем Старкі виявили, що досить складні ґрунтові бактерії, актиноміцети, під час свого розмноження у ґрунті вбивають багато звичайних бактерій поруч. Вони заявили, що «деякі актиноміцети виробляють речовини, токсичні для бактерій... навколо колонії актиноміцетів, на пластині, виявляється зона, вільна від росту бактерій». Отримана інформація була зрозуміла, ці висновки були оприлюднені та доступні всім ученим, тож можна було очікувати, що про перше відкриття антибіотика буде повідомлено незабаром. Однак ідея про активний антибіотик, що міг бути присутнім серед ґрунтових актиноміцетів, уникла мікробіологів того часу, включаючи самого доктора Ваксмана [10].

У 1924 році після кількох років, присвячених дослідженню ґрунту, Ваксмани півроку подорожували Європою. Перебуваючи там, Зельман відвідав багато важливих лабораторій та інститутів у Франції, Італії, Німеччині та Скандинавії, обговорюючи методи та дослідження з багатьма спеціалістами біології та хімії ґрунтів, близьких до його сфери. Він зустрічався з деякими вражаючими ґрунтовими біологами, в тому числі Сергієм Виноградським, який тоді проживав у Франції [9]. Видатний мікробіолог світу також був вихідцем з України. Сергій Миколайович Виноградський народився в Києві, в самому серці української столиці — на Подолі, в сім'ї українців [12]. Ваксманів радо зустріли в рідній Україні, але там вони застали гнітючий занепад. Його дружина Дебора, познайомивши Зельмана з культурним життям Нью-Йорка, подбала про те, щоб вони відвідали важливі музеї та концертні зали Європи. На пароплаві, що повертався, Зельман познайомився з молодим французьким біологом Рене Дюбо (Rene Dubos), який іммігрував до Сполучених Штатів. Зрештою, ця зустріч була важливою для обох чоловіків. Ваксман повернувся до Сполучених Штатів натхненний новими можливостями, які побачив у подорожі [9].

Доктор Ліпман запросив Ваксмана повернутися до Ратгерса на посаду мікробіолога на Експериментальній станції та викладача мікробіології ґрунту в університеті. У 1925 році Ваксман був призначений доцентом, а в 1930 році його призначили на посаду професора. Ваксман запропонував Рене Дюбо місце в лабораторії Ратгерса. Тепер лабораторія стала популярним навчальним місцем. Викладаючи мікробіологію ґрунту, Ваксман мав нагоду описувати студентам гальмівну взаємодію

між організмами в ґрунті, ймовірно, представляючи їх як приклади впливу «навколишнього середовища», складного та мінливого. Дюбо став вдумливим учнем у цій галузі, до 1927 року аспірант досліджував вплив ґрунтових організмів на розкладання целюлози та розпочав підхід, який привів до винаходу сучасних антибіотиків. Однак далі Дюбо судилося працювати окремо [9].

У 1932 році Американська національна асоціація проти туберкульозу доручила доктору Ваксману дослідити давно відоме спостереження, що туберкульозна паличка швидко руйнується в ґрунті. Ваксман попросив колег присилати йому зразки ґрунтів, в результаті чого він виділив більше 1000 екстрактів мікробів ґрунту [13], зміг підтвердити попередні спостереження та дійшов висновку, що зникнення туберкульозних паличок у ґрунті, ймовірно, було пов'язано з впливом інших антагоністичних мікробів [7].

У 1937 році доктор Ваксман усвідомив, що боротьбу за виживання між актиноміцетами та бактеріями, яку вони спостерігали набагато раніше разом з його учнем Старкі, необхідно дослідити докладніше і зробити це науково. Він доручив це двом своїм найкращим аспірантам. Перший, Джексон Фостер (Jackson Foster), вивчав взаємодію, яка відбувалася у суміші мікробів в лабораторних умовах. Другий учень, Імрі Гатчінгс (Imri Hutchings), досліджував взаємодію, яка відбувалася між різними мікробами під час знищення рослинних залишків [10].

Зельман Ваксман спостерігав за розробками інших вчених, в тому числі своїх учнів. Дюбо був запрошений у лікарню Інституту Рокфеллера для пошуку агента, що міг би атакувати капсульний полісахарид спеціальної лінії пневмококів (*Streptococcus pneumoniae*, тип III). Почувши про проблему, Дюбо негайно запропонував знайти для цієї мети ґрунтову бактерію, працював із живими бактеріями та зразками ґрунту, щоб знайти збагачений ріст чогось, що знищує пневмококи. Згодом такий агент був ізольований у 1939 році, Дюбо ідентифікував культуру як *Bacillus brevis*. Із сирого агента, тиротрицину, було виділено два кристалічних поліпептиди, тироцидин і граміцидин, з різними антибактеріальними властивостями. Граміцидин був відкритий за допомогою техніки інокуляції схрещених смужок організмів на агарових чашках, щоб можна було легко спостерігати пригнічення росту одного організму іншим [11]. Слід усвідомити, що в цьому відкритті була «неортодоксальна» особливість: ще з часів Коха і Лістера велика увага при інфекційних захворюваннях приділялася необхідності уникати контакту з інфікованим ґрунтом або іншими нестерильними матеріалами. Розгляд використання культури, отриманої з ґрунту, для боротьби з інфекційним процесом було втечею від цього категоричного мислення [9].

Враження, викликане цілеспрямованою працею свого колишнього студента, дало Зельману Ваксману чіткий стимул організувати енергійний пошук уже існуючих антибактеріальних організмів у пробах ґрунту, який мав тривати роками за допомогою групи співробітників. Методика Рене Дюбо була впроваджена в лабораторії Ваксмана і використовувалася в подальших дослідженнях активності антибіотиків [11]. У 1939 році доктор

Ваксман розпочав широку програму досліджень, яка мала на меті визначити природу речовини, за допомогою якої різні ґрунтові мікроби знищували один одного. Він цікавився актиноміцетами чверть століття, і цілком природно, що спочатку звернув свою увагу на них [7]. Таким чином було подолано параліч, який виник після попереднього, дещо аналогічного відкриття Олександра Флемінга (Alexander Fleming) про випадкове зараження бактеріальних культур пліснявою, що переноситься повітрям та виробляє пеніцилін. Незважаючи на те, що пеніцилін також розглядався для терапевтичного застосування, він не виготовлявся у придатній для використання формі до воєнного часу 1940 року [9].

Коли в 1940 році була організована кафедра мікробіології у Ратгерсі, доктор Ваксман став професором мікробіології та завідувачем кафедри. Робота з вивчення антагоністичних взаємодій мікроорганізмів тривала. У 1940 році дослідницька група провела скринінг, шукаючи зони пригнічення росту навколо окремих колоній серії систематично ізольованих ґрунтових мікробів на чашках з агаром, що ростуть у різноманітних умовах культивування. Тепер вони перевіряли інгібування на специфічно націлених патогенних бактеріях, як це зробив Дюбо [9].

Escherichia coli була обрана як грамнегативна клітина-мішень на основі досліджень аспірантів, які показали, що клітини *E. coli* можна легко підрахувати завдяки металевому блиску, який вони утворюють під час вирощування в спеціальному культуральному середовищі. З його допомогою можна було визначити кількість клітин кишкової палички, які все ще вижили в ґрунтових зразках, після того, як мільйони бактерій були додані тиждень тому. Кількість живих клітин кишкової палички в ґрунтових горщиках дійсно зменшувалася, спочатку повільно, а потім швидше і швидше, і нарешті, після 2 місяців щотижневого додавання кишкової палички, через тиждень після останнього додавання, жодної живої клітини *E. coli* не можна було знайти в зразку із ґрунтом. Решту ґрунту було висіяно, і, як не дивно, близько половини отриманих культур змогли пригнічувати ріст *E. coli*. Мікроби, що пригнічують ріст *E. coli*, збільшували свою кількість в горщиках із ґрунтом. Була відібрана одна така культура, антибіотик якої можна було б екстрагувати розчинником. Доктор Ваксман дав трохи екстракту доктору Максу Тішлеру (Max Tishler), керівнику відділу хімії в Merck, і протягом тижня доктор Тішлер отримав кристали. Ваксман вирішив назвати відкриту у 1940 році речовину актиноміцином. Дослідники вважали, що актиноміцин був найактивнішим антибіотиком з коли-небудь відкритих, але незабаром він виявився одним із найтоксичніших [10].

Зельман Ваксман був дуже схвилюваний відкриттям актиноміцину. Він почав реорганізацію свого відділу, щоб спеціалізуватися виключно на антибіотиках. Він додав нову програму з пошуку антибіотиків, які виробляють цвілі. Було модифіковано скринінговий підхід до прямого посіву ґрунту з подальшим аналізом великої кількості ізолятів на їх антагоністичну активність. Було знайдено два нові антибіотики проти цвілі; один був названий фумігацином, а інший клавацином. Але ці два, як і

актиноміцин, виявилися дуже токсичними [10].

У той час слово антибіотик не застосовувалося [7]. Ваксман запропонував стандартний термін «антибіотики» для природних інгібіторів росту. Хоча таке явище, як бактеріальний антагонізм, вперше спостерігав Пастер і французький еквівалент поняття використовувався як прикметник ще в 1889 році [11], саме доктор Ваксман ввів в мікробіологію і популяризував термін «антибіотик», який означає антибактеріальну речовину, що виробляється мікробом, антагоністичним за дією іншому [14].

У 1942 році був виявлений і досліджений ще один антибіотик під назвою «стрептотрицин». Він мав високий ступінь активності проти багатьох бактерій, а також проти туберкульозної палички. Подальші дослідження показали, що стрептотрицин був занадто токсичним. Під час досліджень стрептотрицину доктор Ваксман і його співробітники розробили серію тестових методів, які виявилися дуже корисними для виділення стрептоміцину в 1943 році [7].

На знак визнання енергійних досліджень і успіхів у аналізі ґрунтових мікроорганізмів професора Ваксмана було обрано членом Національної академії наук у 1942 році [9].

В 1943 році до команди лабораторії Ваксмана приєднався аспірант Альберт Шац (Albert Schatz), який був студентом університету Ратгерса, раніше працював у лабораторії та був готовий використовувати техніку, розроблену Дюбо [11]. Через кілька місяців він виділив два штами *Actinomyces*, які виявилися ідентичними *Streptomyces griseus*, відкритому доктором Ваксманом у 1915 році. На відміну від попереднього штаму повторно відкритий мікроб продукував речовину з антибіотичною активністю. Доктор Ваксман і його учень Шац назвали цю речовину стрептоміцином [10]. При вивченні стрептоміцину була виявлена антибіотична дія проти кількох бактерій, включаючи туберкульозну паличку. Ці попередні дослідження були завершені за відносно короткий час завдяки чітким принципам, які доктор Ваксман раніше розробив для дослідження стрептотрицину [7].

Доктор Ваксман надав зразок стрептоміцину експертам-дослідникам клініки Мейо, які були фахівцями з вивчення туберкульозу, і після тестування виявилось, що це перший отриманий в Ратгерсі антибіотик, який не був токсичним для тварин. Майже одразу за неймовірно короткий проміжок часу було проведено багато роботи. Фахівці клініки Мейо використали стрептоміцин у експериментальній моделі туберкульозу на морських свинках. Останні позитивно і дуже швидко реагували на лікування, а стрептоміцин виявився першим препаратом для успішної терапії інфікованих тварин. Далі експерти клініки Мейо виявили, що стрептоміцин може подолати туберкульоз у людей [10].

Доктор Ваксман і його колеги продовжували свої дослідження. Вони виявили, що різні штами *Streptomyces griseus* відрізняються за здатністю виробляти антибіотичні речовини. *Streptomyces griseus* росте на багатьох різних середовищах, але стрептоміцин може вироблятися лише за певних умов. З усіх виділених штамів цього мікроба лише чотири були адаптовані для виробництва стрептоміцину у великих масштабах.

Доктор Ваксман і його співробітники провели попередні хімічні дослідження, щоб визначити формулу стрептоміцину, яка призвела до виділення стрептоміцину в чистому вигляді [7].

Випробування стрептоміцину як протитуберкульозного засобу було доручено двом лікарям, Фельдману (Feldman) та Хіншоу (Hinshaw) у клініці Мейо в Рочестері. Вони відібрали низку випадків, у яких спонтанне одужання вважалося безнадійним. Найдивовижнішим результатом була очевидна цілюща дія стрептоміцину у двох надзвичайно важких випадках, а саме туберкульозного менінгіту і міліарного туберкульозу. Підбадьорені цим досвідом, вони наважилися лікувати більш доброякісні та недавні випадки туберкульозу і також мали значний успіх [7].

Для Ваксмана відкриття стрептоміцину та його впливу на туберкульозну паличку було насиченим і задовольняючим виконанням багатьох альтруїстичних цілей. Завжди практичний, він встановив ефективні та дружні стосунки з компанією Merck and Company, розташованою в місті Равей, штат Нью-Джерсі, у якій працював консультантом. Їхні власні вчені разом із доктором Ваксманом та його аспірантами розробили методи рідких культур для виробництва великих кількостей мікробних продуктів під час Другої світової війни. Було швидко отримано стандартну інформацію, яку вимагає управління продовольства та медикаментів (Food and Drug Administration, FDA), і в результаті було схвалено продаж стрептоміцину як ліків від туберкульозу. Компанія Merck побудувала фабрику у Вірджинії для виробництва стрептоміцину, і він став продаватися по всьому світу. Все це було досягнуто менш ніж за 10 років [10].

Післявоєнна п'ятимісячна поїздка професора Ваксмана до Європи в 1946 році дала низку можливостей донести серйозні доповіді про цінності лікування антибіотиками зацікавленій і вдячній медичній аудиторії. Крім того, Ваксман знову відвідав Радянський Союз, де встановив впливові стосунки та читав добре сприйняті лекції. Після лихоліття війни з рідної Прилуки залишилися одиниці давніх друзів і родичів. Біля Парижа він відвідав Сергія Виноградського, якому на той час було 90 років, і розпочав процес забезпечення публікації зібрання творів цього видатного українця [9].

У 1949 році опікуни Ратгерського університету проголосували за створення Інституту мікробіології та призначили професора Ваксмана його першим директором. Більша частина коштів, отриманих від роаялті за стрептоміцин, була призначена для будівництва та підтримки цього Інституту, який заснували для досліджень та підвищення кваліфікації на рівні бакалаврату, магістратури та докторантури [15]. Ваксман вийшов на пенсію в 1958 році. Проте він мав лабораторію та кабінет в Інституті, щоб продовжувати дослідження, писати наукові праці і читати лекції [8]. Інститут було перейменовано в Інститут мікробіології Ваксмана після смерті засновника в 1973 році [9].

У Сполучених Штатах Зельман Ваксман отримав багато нагород, у тому числі премію Фонду Пассано та премію Ласкера, а також численні медалі від фармацевтичних та інших товариств. Професор Ваксман мав

почесні ступені доктора медицини, науки, сільського господарства, права або дипломи університетів Льежа, Афіні, Мадрида, Страсбурга, Єрусалиму, Геттінгена, Перуджі, Кейо та кількох американських університетів і коледжів. Він був членом або почесним членом ряду наукових товариств США, Франції, Швеції, Мексики, Індії, Німеччини, Бразилії, Іспанії, Ізраїлю, а також президентом Американського товариства мікробіології [8].

Його роботи в галузі мікробіології були визнані численними науковими та іншими товариствами в США, Данії, Нідерландах, Канаді, Швеції, Японії, Ізраїлі, Італії, Іспанії та Туреччині. Він отримав 13 медалей і нагород від європейських країн, серед них — нагорода Емілія Крістіана Хансена в Данії. У 1950 році його було відзначено ступенем Командора французького Ордена Почесного легіону. Доктора Ваксмана відзначили японським Орденом Вранішнього Сонця, медаллю Трюдо, а в 1952 році він був визнаний одним із ста найвидатніших людей сучасного світу. Повний список відзнак складається із 66 нагород і 22 почесних ступенів [8, 9, 11].

Великі практичні перспективи стрептоміцину для лікування туберкульозу та інших інфекцій призвели до присудження Нобелівської премії з фізіології та медицини в 1952 році. Зусилля та терпіння, витрачені на розробку антибіотикотерапії, отримали велике визнання, і це надихнуло інших вчених на подібну спільну роботу [9].

Під час церемонії вручення Нобелівської премії було підсумовано шлях до відкриття стрептоміцину. Професор Валгрен (A. Wallgren) зазначив, що на відміну від відкриття пеніциліну професором Флемінгом (Fleming), яке було здебільшого випадковим, виділення стрептоміцину стало результатом тривалих, систематичних і наполегливих досліджень великої групи працівників. Ініціатором і керівником цієї групи був доктор Ваксман. Доктор Ваксман протягом багатьох років брав активну участь у дослідженні ґрунтових мікробів, включаючи їх синергічну взаємодію та антагоністичну боротьбу. До відкриття стрептоміцину було вивчено не менше 10 000 різних ґрунтових мікробів на предмет їх антибіотичної активності. Доктор Ваксман керував цією роботою і розподіляв різні напрямки досліджень серед своїх молодих помічників [7].

На момент вручення Нобелівської премії стрептоміцин пройшов настільки широке і тривале випробування в усьому світі, що в 1952 році склалася справедлива думка про його терапевтичну цінність. Найбільш сенсаційний ефект спостерігається при лікуванні міліарного туберкульозу та туберкульозного менінгіту. Перший раніше мав летальний результат за кількома винятками, а менінгіт завжди був летальним. Негайний результат лікування туберкульозного менінгіту стрептоміцином часом був несподівано дивовижним. У пацієнтів, які знаходилися без свідомості та мали високу температуру, після введення препарату швидко покращувався стан. У важких випадках результат не завжди був задовільним. Чим раніше розпочато лікування стрептоміцином, тим більше шансів на одужання. Цією обставиною можна пояснити велику різницю в результатах, повідомлених різними клініцистами, від 75 % видужань у найбільш сприятливих випадках до 20 % у більш важких. Таким

чином, нові можливості лікування стрептоміцином спонукали і до ранньої діагностики туберкульозу. Міліарний туберкульоз легше піддавався лікуванню стрептоміцином, ніж менінгіт, і можна було розраховувати на певне зцілення приблизно в 80 % випадків [7].

Виявилось, що ранні випадки туберкульозу легень можна успішно лікувати стрептоміцином. При показах до хірургічного втручання стрептоміцин став дуже цінним доповненням і сприяв підготовці пацієнтів до належного для операції стану, що до лікування стрептоміцином було б неможливо. У лікуванні туберкульозу сечостатевої шляхів, кістково-суглобового туберкульозу стрептоміцин мав вагоме значення. Завдяки можливості перед- і післяопераційної хіміотерапії успішно застосовували нові, більш оптимальні принципи хірургічного лікування [7].

Стрептоміцин не зовсім нешкідливий засіб, але з великим досвідом роботи з цим антибіотиком були розроблені методи мінімізації небажаних проявів. Несприятливі ефекти, а саме ураження вестибулярного та слухового нервів, було значно зменшено або попереджено за допомогою очищеного стрептоміцину, менших доз і коротших періодів лікування. Ці побічні ефекти станом на 1952 рік не розглядалися як протипоказання до лікування стрептоміцином. Ще одним ускладненням є розвиток штамів бактерій, які стають дедалі стійкішими до стрептоміцину. Це дуже важливе питання вивчали в багатьох центрах, і намагалися різними способами запобігти розвитку бактерій, стійких до стрептоміцину. Було показано, що в комбінації з іншими протитуберкульозними сполуками, особливо парааміносалициловою кислотою, хіміотерапевтичним засобом, відкритим шведським біохіміком Леманом (Lehmann), розвиток стійкості до стрептоміцину затримується [7].

Нобелівська премія була пов'язана зі стрептоміцином як протитуберкульозним засобом, проте стрептоміцин має набагато ширшу антибактеріальну дію і успішно використовується проти великої кількості поширених грамнегативних патогенних бактерій, включаючи деякі, на які не впливає пеніцилін. Таким чином, цінність стрептоміцину як засобу проти інфекційних захворювань у людей набагато більша, ніж може здатися з цієї презентації його протитуберкульозної дії [7, 10].

Відкриттям стрептоміцину доктор Ваксман і його співробітники зробили дуже важливий внесок в історію медицини. Навіть якщо стрептоміцин не є ідеальним протитуберкульозним засобом, його впровадження все одно означало гігантський крок вперед. Каролінський медичний інститут присудив Зельману Ваксману Нобелівську премію з фізіології та медицини за геніальні, систематичні та успішні дослідження ґрунтових мікробів, які привели до відкриття стрептоміцину, першого антибіотика проти туберкульозу [7].

Альберт Шац, енергійний аспірант Ваксмана, який залишив лабораторію в 1946 році, у березні 1950 року подав позов проти Ваксмана і Університету Ратгерса, вимагаючи публічного визнання його ролі у відкритті стрептоміцину та половини грошей, зароблених від відкриття [11]. В тій ситуації внесок досвідченого старшого консультанта, який включає ідею, основне планування

та засоби для проекту, його ініціацію, терміни та значну частину спеціальної методології, знецінював здібний молодий колега, який подолав технічні перешкоди й успішно зманеврував частиною шляхів вирішення [9]. І хоча за позовом про стрептоміцин для Шаца було призначено 3 % роялті, Нобелівську премію було присуджено винахіднику Зельману Ваксману [16].

Окрім основної наукової діяльності Зельман Ваксман обіймав промислові посади протягом певного періоду часу та працював консультантом промислових лабораторій, урядових та інших наукових установ [8]. Поєднання ідеалізму та чудового практичного чуття дозволило Ваксману розвинути ефективну взаємодію з промисловістю, яка примножила плоди наукової роботи. Додатково до роботи у Ратгерсі у 1931 році його запросили організувати відділ морської бактеріології в Океанографічному інституті у Вудс-Хоул, штат Массачусетс. Його призначили морським бактеріологом у тій самій установі, де він зробив корисну роботу у вивченні забруднення днища океанських суден для військово-морських сил США та берегової охорони. З Океанографічним інститутом Вудс-Хоул він співпрацював до 1942 року, потім його обрали довіреною особою, а згодом довічною довіреною особою інституту [9]. Його робота з перетворення гумусу на торф у цей період також послужила для Сполучених Штатів незалежним джерелом цього цікавого матеріалу.

Протягом 1930-х років Ваксман гостро усвідомлював зростання фашизму та антисемітизму за Гітлера. У відповідь він пішов у відставку з редакторських посад у німецьких журналах [9].

Сфери роботи професора Ваксмана включають у хронологічному порядку: мікробіологічне населення ґрунту, окислення сірки бактеріями, мікроорганізми та родючість ґрунту, розкладання рослинних і тваринних решток, природа й утворення гумусу, поява бактерій у морі та їх роль у морських процесах, виробництво та природа антибіотичних речовин, систематика, фізіологія та біохімія актиноміцетів. Зельман Ваксман був плідним письменником, опублікував 447 статей в багатьох наукових журналах кількома мовами, написав, самостійно чи зі співавторами, 28 книг [8]. Кілька книг були вдячними біографіями його особистих героїв, в тому числі Сергія Виноградського та Якоба Ліпмана [9]. Його «Принципи ґрунтової мікробіології», 897-сторінковий том, перше видання якого було опубліковане в 1927 році, протягом багатьох років був стандартним підручником у його галузі. Він скерував 78 студентів до аспірантури. Професор був надихаючим лектором, якого любили учні. Його презентації включали історії спілкування з лідерами своєї галузі, за якими з нетерпінням стежила аудиторія. Ім'я Ваксмана, як правило, входить до списків піонерів ґрунтової мікробіології разом із Виноградським, Омелянським, Бейерінком та американцями Ліпманом і Томом [10].

Разом зі своїми учнями та однодумцями Зельман Ваксман виділив більше 20 природних речовин з антибіотичною активністю, окрім вище згаданих, це гризеїн (1946), неоміцин (1948), фрадицин, кандидин, кандидин та інші [17]. Вони були захищені патентами, а стрептоміцин був включений до списку десяти «патентів, які

сформували світ» [8]. Ваксман заснував підхід до відкриття природних антибіотиків, відомий як платформа Ваксмана, що полягав у скринінгу переважно ґрунтових мікроорганізмів на ряді агаризованих середовищ на антагонізм до вибраних цільових організмів. Такі емпіричні перевірки включали сполуки, молекулярна природа яких була невідома на момент відкриття, і їх у подальшому чекали очищення, структурна характеристика та дослідження механізму дії [18].

Патентування та ліцензування стрептоміцину забезпечило кошти, 80 відсотків яких було призначено Університету Ратгерса і, зрештою, пов'язаному з ним Інституту мікробіології, для підтримки досліджень. У 1951 році, коли доходи від роялті накопичувалися, Ваксман заснував Фонд мікробіології, перерахувавши половину своїх 20-відсоткових особистих гонорарів на підтримку досліджень і публікацій у галузі мікробіології в різних установах світу на благо суспільства та людства. Пізніше він організував створення фондів Ваксмана у Франції, Італії та Японії, які могли витратити прибутки від патентів із тих територій, де вони накопичувалися, на підтримку наукової роботи в цих регіонах або поблизу них. Фонд обробляв безліч невеликих грантів, особливо тих, які надавали кошти на цілі, які, ймовірно, були обмежені або виключені з державних грантів на дослідження. Це допомагало у фінансуванні невеликих конференцій на спеціалізовані теми або поїздок молодих учених на конференції. Постійною проблемою у власному досвіді Ваксмана було бажання представити якісні фотографії грибів, аскоміцетів тощо, тому він завжди помічав, коли дослідження стосувалися маловідомих організмів, і виділяв субсидії на кольорові біологічні ілюстрації. Частина коштів фонду була призначена лабораторіям, Національній академії наук, а іноді — інститутам, а також лекторію Ваксмана з мікробіології, підтримці стипендійних програм та латиноамериканських професорських посад [9].

Фонд мікробіології протягом усієї своєї історії спирався на сильну участь родини. Зельман Ваксман залишався президентом протягом перших 19 років, пішовши у відставку в 1969 році. Байрон Ваксман був довіреною особою з 1968 року та президентом з 1970 року протягом тридцяти років. Тим часом Дебора Ваксман служила довіреною особою з 1957 року до своєї смерті. Пізніше онуки стали опікунами та керівниками Фонду. Довіреними особами також призначалися видатні мікробіологи і біологи. Ваксман і його дружина заснували стипендію для студентів-іммігрантів або дітей іммігрантів в Університеті Ратгерса [8]. Місіс Ваксман поважала науку, але приділяла більше уваги соціальним та освітнім аспектам, від свого імені заснувала музичну стипендію в Коледжі Дугласа при Університеті Ратгерса і робила пожертви на Медичний коледж Альберта Ейнштейна [9].

Ваксман був творчим викладачем, ввічливим і терплячим керівником [10]. У Ваксмана навчалися багато мікробіологів, і він був дуже улюбленим і шанованим наставником [11]. Колеги Ваксмана виявляли гарячу повагу, навіть захоплення важкою працею та надійною доброю волею професора. Деякі вчені інтуїтивного типу вважали, що продуктивна кар'єра Ваксмана характеризувалася більше

систематичним розвитком кількох ідей, ніж формулюванням нових. Ваксман створив враження, що важливими є практичні шляхи і засоби експерименту та те, чого насправді можна досягти. Дехто вважав це ознакою, що він не дбає про теорію. Це не так, але мікробіологія того часу майже обов'язково була емпіричною наукою [9].

Зельман Ваксман помер 16 серпня 1973 року у віці 85 років від крововиливу в мозок і був похованим на кладовищі у Вудс-Хоулі, штат Массачусетс. Дружина професора Ваксмана пішла за ним рік потому. У них був один син, Байрон Х. Ваксман, п'ятдесят четвертий президент Американської асоціації імунологів, натхненний вчитель, який відстоював принципи відкритості та міжнародної співпраці у наукових дослідженнях. Байрон Ваксман вивчав розсіяний склероз та інші запальні захворювання як викладач Гарвардської та Єльської медичних шкіл [19]. Байрон Х. Ваксман прожив до 2012 року. У Зельмана і Дебори Ваксман залишилося двоє онуків Нан і Петро [8, 9, 11].

Енергія, ентузіазм і пристрасть до науки Зельмана Ваксмана принесли людству багато дарів. Це сталося завдяки розробці цінних антибіотиків, відкритих у його систематичних дослідженнях мікробних компонентів ґрунту. З надзвичайним гуманізмом і філантропією він використав гонорари, отримані від комерційного розвитку цих чудодійних для свого часу ліків, як подальший внесок у розвиток суспільства. Він пожертвував значну частину з них на створення інститутів і фондів, які продовжують підтримувати міжнародні стипендії та гранти, корисні для науки та медицини. І все це без привілеїв, які мали багато інших вчених, як зразок для наслідування, що демонструє якості та традиції академічної науки та досліджень. Як щедрий відкривач, він зміг надихнути однодумців і впровадити свої ідеї та бачення в талановиту родину та учнів, які продовжують його альтруїстичні традиції служіння загальному благу в двадцять першому столітті [9].

Внесок цього великого та прагматичного гуманіста та дослідника природи триватиме довго в мінливому світі. Актиноміцин став початком для створення протипухлинних засобів, деякі з них і в наш час використовуються для лікування гестаційної трофобластичної неоплазії, рабдоміосаркоми, а також пухлини Вільмса [20]. Стрептоміцин вже 80 років випускається промисловістю, в наші дні із показаннями для лікування туберкульозу, гнійно-запальних процесів, чуми, туляремії та бруцельозу [21]. Натепер стрептоміцин включено в настанову для лікування туберкульозу з множинною лікарською стійкістю в деяких схемах, якщо результати тестів підтверджують медикаментозну чутливість до нього [22]. Неоміцин ефективний у знищенні грамнегативних мікроорганізмів, погано всмоктується в системний кровоток, тому показаний при інфекціях шлунково-кишкового тракту, схвалений для лікування гострої форми печінкової енцефалопатії та періопераційної профілактики в абдомінальній хірургії [23]. В наш час неоміцин входить до складу лікарських засобів для місцевого застосування в дерматології, офтальмології, оториноларингології, урології та гінекології [24], [25], а також знайшов широке застосування в ветеринарії та рослинництві [8].

Найвидатнішими рисами Зельмана Ваксмана були терплячість та енергія, спрямована на альтруїстичні цілі, експертність в царині морфології та живлення широкого спектру мікроорганізмів, близькість до природи, розуміння екологічних взаємодій. Він підтримував живий інтерес і доброзичливість до своїх колег, був чуйним наставником і провідником. Його поєднання емоційної та практичної щедрості базується на його неймовірній людяності. З невтомною енергією та проникливістю він був першим і успішним інноватором того, що зараз називається передачею технологій. Зельман Ваксман, виходець із скромного сільського середовища України, із вдячністю збагатив суспільство продуманим і конструктивним внеском у науку та охорону здоров'я [9].

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO. Tuberculosis. Key facts. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (last accessed 31.10.2023)
2. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, et al. Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E9–E12. PMID: 28515626; PMCID: PMC5432783.
3. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2005;1(1):e5. doi: 10.1371/journal.ppat.0010005.
4. Martini M, Gazzaniga V, Behzadifar M, et al. The history of tuberculosis: the social role of sanatoria for the treatment of tuberculosis in Italy between the end of the 19th century and the middle of the 20th. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(4):E323–E327. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1103.
5. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med.* 2012;367(10):931–936. doi: 10.1056/NEJMr1205429.
6. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1749–1759. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS.
7. Award ceremony speech. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/ceremony-speech/> (last accessed 31.10.2023)
8. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952. Selman A. Waksman. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/waksman/facts/> (last accessed 31.10.2023)
9. Selman Abraham Waksman. 1888–1973. A Biographical Memoir by Rollin D. Hotchkiss. National Academy of Sciences. 2003. Biographical Memoirs: Volume 83. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10830>.
10. Woodruff HB, Selman A. Waksman, winner of the 1952 Nobel Prize for physiology or medicine. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(1):2–8. doi: 10.1128/AEM.01143-13.

REFERENCES

1. WHO. Tuberculosis. Key facts. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> (last accessed 31.10.2023)
2. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, et al. Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017;58(1):E9–E12. PMID: 28515626; PMCID: PMC5432783.
3. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, et al. Ancient origin and gene mosaicism of the progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2005;1(1):e5. doi: 10.1371/journal.ppat.0010005.
4. Martini M, Gazzaniga V, Behzadifar M, et al. The history of tuberculosis: the social role of sanatoria for the treatment of tuberculosis in Italy between the end of the 19th century and the middle of the 20th. *J Prev Med Hyg.* 2018;59(4):E323–E327. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2018.59.4.1103.
5. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med.* 2012;367(10):931–936. doi: 10.1056/NEJMr1205429.
6. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1749–1759. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS.
7. Award ceremony speech. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/ceremony-speech/> (last accessed 31.10.2023)
8. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1952. Selman A. Waksman. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/waksman/facts/> (last accessed 31.10.2023)
9. Selman Abraham Waksman. 1888–1973. A Biographical Memoir by Rollin D. Hotchkiss. National Academy of Sciences. 2003. Biographical Memoirs: Volume 83. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10830>.
10. Woodruff HB, Selman A. Waksman, winner of the 1952 Nobel Prize for physiology or medicine. *Appl Environ Microbiol.* 2014;80(1):2–8. doi: 10.1128/AEM.01143-13.

11. Daniel TM. Selman Abraham Waksman and the discovery of streptomycin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(2):120–122. PMID: 15732728.
12. Кривий ПА, Гуменюк ГЛ, Братчикова ЮВ, Сергій Виноградський — великий українець. *Інфузія&хіміотерапія.* 2022;3:57–64. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-57-64.
13. Zetterström R, Selman A, Waksman (1888-1973) Nobel Prize in 1952 for the discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):317–9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00182.x.
14. Clardy J, Fischbach MA, Currie CR. The natural history of antibiotics. *Curr Biol.* 2009;19(11):R437–41. doi: 10.1016/j.cub.2009.04.001.
15. Waksman Institute of Microbiology. Available from: <https://www.waksman.rutgers.edu/about> (last accessed 02.11.2023).
16. Kingston W. Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery. *J Hist Med Allied Sci.* 2004;59(3):441–462. doi: 10.1093/jhmas/jrh091.
17. Kresge N, Simoni RD, Hill R. Selman Waksman: the Father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(48):E7–E8. DOI:10.1016/S0021-9258(20)67861-9.
18. Leisner JJ. The Diverse Search for Synthetic, Semisynthetic and Natural Product Antibiotics From the 1940s and Up to 1960 Exemplified by a Small Pharmaceutical Player. *Front Microbiol.* 2020;11:976. doi: 10.3389/fmicb.2020.00976.
19. The American Association of Immunologists. Byron H. Waksman, MD. Brief Bio. Available at: <https://www.aai.org/About/History/Past-Presidents-and-Officers/ByronHWaksman> (last accessed 02.11.2023)
20. Ser HL, Tan LT, Law JW, et al. Focused Review: Cytotoxic and Antioxidant Potentials of Mangrove-Derived Streptomyces. *Front Microbiol.* 2017;8:2065. doi: 10.3389/fmicb.2017.02065.
21. Інструкція для застосування СТРЕПТОМІЦИН. Режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/liki/view.php?id=16531> (дата звернення 03.11.2023)
22. Туберкульоз. Клінічна настанова, заснована на доказових даних. 2023. Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf> (дата звернення: 03.11.2023)
23. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs.* 2010;70(9):1131–48. doi: 10.2165/10898630-000000000-00000.
24. Bandyopadhyay D. Topical Antibacterials in Dermatology. *Indian J Dermatol.* 2021;66(2):117–125. doi: 10.4103/ijid.IJD_99_18.
25. Ray P, Singh S, Gupta S. Topical antimicrobial therapy: Current status and challenges. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(3):299–308. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_19_443.
11. Daniel TM. Selman Abraham Waksman and the discovery of streptomycin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9(2):120–122. PMID: 15732728.
12. Kryvyy PA, Gumenyuk GL, Bratchikova YuV, Serhiy Vynohradskyy — velykyy ukrainets (Serhiy Winogradsky — a great ukrainian). *Infusion & Chemotherapy.* 2022;3:57–64. DOI: 10.32902/2663-0338-2022-3-57-64.
13. Zetterström R, Selman A, Waksman (1888-1973) Nobel Prize in 1952 for the discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis. *Acta Paediatr.* 2007;96(2):317–9. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00182.x.
14. Clardy J, Fischbach MA, Currie CR. The natural history of antibiotics. *Curr Biol.* 2009;19(11):R437–41. doi: 10.1016/j.cub.2009.04.001.
15. Waksman Institute of Microbiology. Available from: <https://www.waksman.rutgers.edu/about> (last accessed 02.11.2023).
16. Kingston W. Streptomycin, Schatz v. Waksman, and the balance of credit for discovery. *J Hist Med Allied Sci.* 2004;59(3):441–462. doi: 10.1093/jhmas/jrh091.
17. Kresge N, Simoni RD, Hill R. Selman Waksman: the Father of Antibiotics. *Journal of Biological Chemistry.* 2004;279(48):E7–E8. DOI:10.1016/S0021-9258(20)67861-9.
18. Leisner JJ. The Diverse Search for Synthetic, Semisynthetic and Natural Product Antibiotics From the 1940s and Up to 1960 Exemplified by a Small Pharmaceutical Player. *Front Microbiol.* 2020;11:976. doi: 10.3389/fmicb.2020.00976.
19. The American Association of Immunologists. Byron H. Waksman, MD. Brief Bio. Available at: <https://www.aai.org/About/History/Past-Presidents-and-Officers/ByronHWaksman> (last accessed 02.11.2023)
20. Ser HL, Tan LT, Law JW, et al. Focused Review: Cytotoxic and Antioxidant Potentials of Mangrove-Derived Streptomyces. *Front Microbiol.* 2017;8:2065. doi: 10.3389/fmicb.2017.02065.
21. Instruksiya dlya zastosuvannya STREPTOMITSYN (Instructions for the use of STREPTOMYCIN). Available at: <https://mozdocs.kiev.ua/liki/view.php?id=16531> (last accessed: 03.11.2023).
22. Tuberkuloz. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazovykh danykh (Tuberculosis. Evidence-based clinical guidelines). 2023. Available at: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf> (last accessed: 03.11.2023)
23. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs.* 2010;70(9):1131–48. doi: 10.2165/10898630-000000000-00000.
24. Bandyopadhyay D. Topical Antibacterials in Dermatology. *Indian J Dermatol.* 2021;66(2):117–125. doi: 10.4103/ijid.IJD_99_18.
25. Ray P, Singh S, Gupta S. Topical antimicrobial therapy: Current status and challenges. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(3):299–308. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_19_443.