

С. Г. Опімах

ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ АНТИБІОТИКІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»

ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ АНТИБІОТИКІВ ТА ЇХ ВПЛИВ
НА РОЗВИТОК ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

С. Г. Опімах

Резюме

Тисячоліттями людство було безпорадним перед різного роду інфекціями, які часто набували епідемічних масштабів і коштували життя мільйонам. Багато з цих хвороб вражали легені. Саме з тих пір люди замислювалися про інфекційні захворювання та їх причини і шукали спасіння.

Метою даної роботи є дослідження історії відкриття антибіотиків та їх впливу на розвиток пульмонології за даними літератури.

У стародавніх цивілізаціях для лікування інфекцій використовували цвілі і рослини. У Стародавньому Китаї понад 2500 років тому цілющі властивості запліснявілих соєвих бобів застосовували для лікування фурункулів, карбункулів і подібних станів. Перші кроки у спостереженні мікробів були зроблені Робертом Гуком у 1665 році, у 1674 році Антоні ван Левенгук вперше спостерігав живі мікроорганізми. У 1859 році французький хімік і бактеріолог Луї Пастер сформулював перші принципи мікробіології. У 1884 році німецький лікар Роберт Кох відкрив чотири «постулати Коха», що встановлюють причинний зв'язок між мікроорганізмами і хворобою. Першим антибіотиком, відкритим у природі в 1893 році, була мікофенолова кислота. Після тривалих випробувань у 1910 році Пауль Ерліх виявив миш'якоорганічну сполуку сальварсан, активну проти *Treponema pallidum* та *Trypanosoma*. У 1928 році Александер Флемінг винайшов пеніцилін, котрий вважався дивом, оскільки він міг лікувати всі типи інфекцій, спричинених стафілококами та стрептококами, двох збудників, що викликають значну кількість відомих інфекційних захворювань. У 1932 році Герхардом Домагом було відкрито перший сульфаніламідний препарат прontosил. Відкриття стрептоміцину, першого аміноглікозидного антибіотика з протитуберкульозною активністю, у 1943 році Зelmanом Ваксманом і його аспірантом, Альбертом Шатцем, стало важливою віхою в історії антибіотиків. Вчених, що відкрили прontosил, пеніцилін та стрептоміцин у різні роки було нагороджено Нобелівською премією з фізіології або медицини.

Винахід антибіотиків винятково вплинув на лікування патологій органів дихання і поділив історію пульмонології на кілька етапів. Пневмонія і туберкульоз були основними причинами смерті до 20-го сторіччя, а з впровадженням антибактеріальної терапії виживаемість цих пацієнтів підвищилася. Відбулася зміна моделей захворювань, внаслідок якої пульмонологія стала галуззю медицини, де основну патологію спричиняють хвороби брудного повітря — хронічне обструктивне захворювання легень, астма та рак легень. Але натеper ми спостерігаємо повернення інфекцій у проблемні питання респіраторної медицини через резистентності збудників до антибактеріальних засобів і збільшення поширеності імунodefіцитних станів.

Ключові слова: антибіотики, антибактеріальні засоби, мікробіологія, історія пульмонології.

Укр. пульмонol. журнал. 2025;33(2):58–70.

Опімах Світлана Генріхівна

ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології імені 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, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

HISTORY OF THE ANTIBIOTICS DISCOVERY AND THEIR INFLUENCE
ON THE PULMONOLOGY DEVELOPMENT

S. G. Opimakh

Abstract

For millennia, humanity has been helpless against various kinds of infections, which often was epidemic and claimed the lives of millions. Many of these diseases affected the lungs. Since that time people have thought about infectious diseases and their causes.

The aim of this work was to study the history of the antibiotics discovery and their influence on the pulmonology development based on the literature data.

Ancient civilizations used mould and plants to treat infections. In ancient China, over 2500 years ago, the healing properties of mouldy soybeans were used to treat boils, carbuncles, and similar conditions. The first steps in observing microbes were taken by Robert Hooke in 1665, and in 1674, Antoni van Leeuwenhoek first observed living microorganisms. In 1859, the French chemist and bacteriologist Louis Pasteur formulated the first principles of microbiology. In 1884 the German physician Robert Koch discovered four "Koch's postulates," which establish a causal relationship between microorganisms and disease. The first antibiotic, discovered in nature in 1893, was mycophenolic acid. After extensive testing, in 1910 Paul Ehrlich discovered the organic arsenic compound salvarsan, active against *Treponema pallidum* and *Trypanosoma*. In 1928 Alexander Fleming discovered penicillin, which was considered a miracle because it could treat all types of infections caused by *Staphylococci* and *Streptococci*, two pathogens that cause a significant number of known infectious diseases. In 1932 Gerhard Domagk discovered the first sulphonamide drug, prontosil. The discovery of streptomycin, the first aminoglycoside antibiotic with anti-tuberculosis activity, in 1943 by Selman Waksman and his graduate student, Albert Schatz, was an important milestone in the history of antibiotics. The scientists who discovered prontosil, penicillin, and streptomycin were awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine in different years.

The invention of antibiotics had a significant impact on the treatment of respiratory diseases and divided the history of pulmonology into several stages. Pneumonia and tuberculosis were the main causes of death until the 20th century, and with the introduction of antibacterial therapy, the survival of these patients increased. There was a change in disease patterns, as a result of which pulmonology became a branch of medicine where the main pathology is caused by diseases of dirty air — chronic obstructive pulmonary disease, asthma and lung cancer. But now we are observing the return of infections to the problematic issues of respiratory medicine due to the resistance of pathogens to antibacterial agents and the increase in the prevalence of immunodeficiency states.

Key words: antibiotics, antibacterial agents, microbiology, history of pulmonology.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(2):58–70.

Svitlana G. Opimakh

SO "National scientific center of phthisiology, pulmonology and allergology 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

MD, PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Tel./fax: 380 44 270 27 33, opimakh@ifp.kiev.ua

ORCID 0000-0002-4631-2048

З давніх часів людство страждало від інфекційних захворювань, які впливали на розвиток суспільства та медицини [1]. Небезпечні інфекційні хвороби, їх спалахи та пандемії спричиняли високу смертність та призводили до масової паніки. Деякі історики вважають, що інфекційні захворювання могли зіграти певну роль у розпаді Римської та Кхмерської імперій. Один із найперших зареєстрованих спалахів інфекційних захворювань стався під час Антонінової чуми 165-180 років нашої ери. Вважається, що ця пандемія була спричинена або віспою, або кором і вбила приблизно п'ять мільйонів людей. Антонінова чума стала причиною смерті римського імператора Луція Вера та спричинила економічну нестабільність і соціальні заворушення, які сприяли занепаду Римської імперії [2]. До появи антибіотиків люди майже повністю були піддані інфекціям. Віспа, холера, дифтерія, черевний тиф, чума, туберкульоз, сифіліс тощо були надзвичайно поширеними, а пневмонія чи менінгіт лікувалися дуже тяжко або взагалі безуспішно. До початку 20-го століття інфекційні захворювання були причиною високої захворюваності та смертності в усьому світі, а середня тривалість життя становила 47 років [3]. Впровадження у клінічну практику антибіотиків стало, мабуть, найбільшим медичним успіхом 20 століття. На кілька десятиліть людство позбулося страху перед великими пандеміями (наприклад, чумою) і тяжкими хворобами (як-от сифілісом), які ефективно лікуються. Окрім лікування інфекційних захворювань, антибіотики зробили можливим загальний прогрес медицини і таких окремих галузей як лікування раку, трансплантація органів або операції на відкритому серці та ін. Трохи більше ніж 100 років впровадження антибіотиків кардинально змінили сучасну медицину та подовжили середню тривалість життя людини [4]. Основні причини смерті змінилися з інфекційних на неінфекційні (серцево-судинні захворювання, рак та інсульт), середня тривалість життя зросла до 78,8 років [3]. Нині антимікробні препарати широ-

ко застосовуються не лише в медичній практиці, а й у сільському господарстві, тваринництві, рибництві як стимулятори росту або як ростопротекторні засоби. І все ж, незважаючи на потужний арсенал зброї проти патогенів, боротьба проти них не виграна через стійкість до лікарських засобів [5].

Історично антибіотиками вважали органічні сполуки, що виробляються одними мікроорганізмами (або мають біологічне походження) і в низьких концентраціях є токсичними для інших мікроорганізмів. Потім це поняття стало включати антимікробні засоби, частково або повністю отримані синтетичним шляхом [6]. Натеper термін «антибіотики» є неправильним позначенням антибактеріальних препаратів. Багато традиційних термінів, пов'язаних із антибіотиками, використовуються в біомедичній літературі набагато ширше, ніж у відповідності до науково точних визначень [7]. В широкому сенсі слово «антибіотик» вживається і у цій роботі.

Метою даної роботи є дослідження історії відкриття антибіотиків та їх впливу на розвиток пульмонології за даними літератури.

Багато стародавніх цивілізацій використовували цвіль і рослини для лікування інфекцій. Перше відоме використання антибіотиків відбулося у Стародавньому Китаї понад 2500 років тому. Китайці відкрили цілющі властивості запліснявілих соєвих бобів і використовували їх для лікування фурункулів, карбункулів і подібних станів [8]. Припарки із запліснявілого хліба використовувалися для лікування відкритих ран у Сербії, Китаї, Греції та Єгипті більше 2000 років тому. У папірусі Ебера, датованому за 1550 років до нашої ери, серед списку лікарських засобів перелічені запліснявілий хліб і лікувальна земля [4]. Нещодавно було показано, що англосаксонський рецепт 1000-річної давнини вбиває метицилінрезистентний золотистий стафілокок (*Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus*, MRSA). Лікувальна суміш складалася із часнику, вина, бичачої

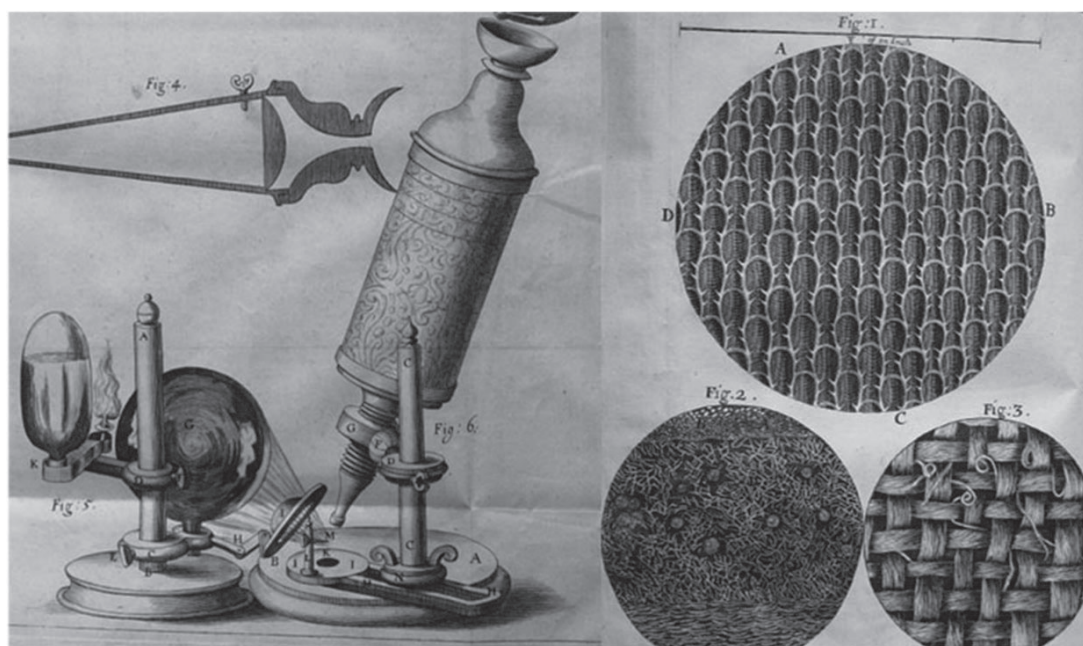


Рис. 1. Мікроскоп Роберта Гука та його схеми поверхні морських водоростей, листя розмарину та тонкої бавовняної тканини [10]



Рис. 2. Антоні ван Левенгук та його зображення мікроорганізмів [11]

жовчі та настоювалася в латунній або бронзовій посудині 9 днів і ночей [9].

У середні віки для пояснення причин різних захворювань використовувалася теорія міазми (від грецького *μίασμα*, що означає забруднення або забруднені випари). У 1546 році італійський вчений Джіроламо Фракасторо (Hieronymus Fracastorius) припустив, що непомітні частинки, схожі на насіння (*seminaria morbi*), є причиною спалахів певних захворювань. Знадобилося кілька століть, щоб довести, що бактерії є одними із представників таких «частинок» [5].

Перші кроки у спостереженні мікробів були зроблені Робертом Гуком (Robert Hooke), першим вченим, який за допомогою простого мікроскопа спостерігав мікробів і грибів у 1665 році. За допомогою вдосконаленої версії композитного мікроскопа з двома лінзами йому вдалося побачити окремі клітини, а відкриття Гука поклало початок клітинній теорії (рис. 1) [8].

Кілька років потому, у 1674 році, Антоні ван Левенгук (Antoni van Leeuwenhoek), сконструювавши мікроскопи зі змінними об'єктивами і збільшенням від $\times 300$ до $\times 500$, почав спостерігати за найпростішими і великими бактеріями. Йому першому вдалося помітити живі мікроорганізми за допомогою деяких із 400 сконструйованих ним мікроскопів. У 1676 році він стверджував, що мікроорганізми, які він вивчав за допомогою великих лінз, були живими. Ван Левенгук склав детальні схеми крихітних тварин, які жили у воді, на шкірі та у порожнині рота. На цих малюнках були зображені перші бактерії та найпростіші (рис. 2). Проте дослідникам того часу заборонили використання мікроскопів, і ефективний прорив у розвитку мікробіології стався лише через двісті років [8].

У 1847 році угорський лікар Ігнац Філіп Земмельвейс (Ignaz Philipp Semmelweis), також відомий як «рятівник матерів», визнав важливість гігієни в лікарнях і запропонував мити руки розчинами хлорного вапна перед оглядом пацієнтів [5]. У другій половині дев'ятнадцятого століття французький хімік і бактеріолог Луї Пастер

(Louis Pasteur) зробив вирішальний внесок у наше розуміння основних причин інфекційних захворювань завдяки своїм експериментальним дослідженням з бактеріями, які завершилися його мікробною теорією хвороб. У 1859 році Пастер сформулював перші принципи мікробіології [5]. У 1870 році Сер Джон Скотт Бердон-Сандерсон (Sir John Scott Burdon-Sanderson) спостерігав, що культуральна рідина, покрита цвілью, не продукує бактерій. У 1871 році Джозеф Лістер (Joseph Lister) виявив інгібуючий вплив *Penicillium glaucum* на ріст бактерій, що дозволило йому вилікувати травму медсестри екстрактами *Penicillium glaucum* [12]. До того Джозеф Лістер запровадив обробку операційних ран розчинами фенолу (карболової кислоти), щоб уникати інфекцій [5]. Водночас Луї Пастер помітив, що деякі бактерії можуть пригнічувати інші. У 1877 році при вивченні росту *Bacillus anthracis* у зразках сечі, він разом зі своїм колегою Жюлем Франсуа Жубером (François Joubert) виявив, що цей ріст пригнічується при спільному культивуванні зі «звичайними» аеробними бактеріями [12]. Таким чином Луї Пастер описав явище антагонізму між мікробами. Дослідник припустив, що мікроби можуть виділяти матеріал для знищення інших бактерій [4].

Дуже вагомим у вивченні питань інфекцій виявився внесок німецького лікаря Роберта Коха (Robert Koch). Його відкриття, в тому числі так звані чотири «постулати Коха», що встановлюють причинний зв'язок між мікроорганізмами та хворобою (базовані на роботі Фрідріха Густава Якоба Генле (Friedrich Gustav Jakob Henle) та спільно з Фрідріхом Августом Йоганном Леффлером (Friedrich August Johannes Loeffler)), підштовхнули розвиток бактеріології до її сучасної ери. У 1882 році Кох разом із Йоганом Бернгардом Фішер фон Ерлах (Johann Bernhard Fischer von Erlach) і Георгом Гафкі (Georg Gaffky) виділив *Mycobacterium tuberculosis* і в 1884 *Vibrio cholerae* (вид, вперше описаний у 1854 році італійським анатомом і патологом Філіппо Пачіні, Filippo Pacini). Ці значні відкриття принесли Коху одну з перших

Нобелівських премій з фізіології або медицини у 1905 році [5].

Важливим внеском у розвиток мікробіології стали дослідження Ганса Крістіана Грама (Hans Christian Gram) у 1884 році. Грам шукав метод, який би дозволив візуалізувати коки у зрізах тканин легень померлих від пневмонії. Для візуалізації туберкульозних бацил вже існував метод забарвлення, розроблений Робертом Кохом. Грам розробив свій метод, який використовував кристалічний фіолетовий (генціановий фіолетовий) як основний барвник, розчин йоду як протраву з подальшою обробкою етанолом як знебарвлювачем. Ця процедура забарвлення залишала ядра еукаріотичних клітин у зразках тканин незабарвленими, тоді як коки, знайдені в легенях померлих від пневмонії, забарвлювалися в синій/фіолетовий колір. Грам виявив, що його забарвлення підходить для візуалізації низки бактерій, пов'язаних із такими захворюваннями, як «коки гнійного артрити після скарлатини». Однак він виявив, що тифозні бацили легко знебарвлюються після обробки кристалічним фіолетовим та йодом при додаванні етанолу. Тепер ми знаємо, що ті організми, які забарвлюються в синій/фіолетовий колір при забарвленні за Грамом, є грампозитивними бактеріями, до яких належать *Streptococcus pneumoniae* (котрі Грам знаходив в легенях хворих на пневмонію) та *Streptococcus pyogenes* (у пацієнтів зі скарлатиною), тоді як ті, що знебарвилися, є грамнегативними бактеріями, такими як *Salmonella Typhi*, що асоціюється з черевним тифом [13].

Термін «антибіоз» вперше був використаний як антонім до симбіозу. У 1889 році Жан-Поль Вуйлемен (Jean Paul Vuillemin) визначив слово «антибіоз» як будь-які біологічні взаємовідносини, в яких «один живий організм вбиває інший, щоб забезпечити власне існування» [12].

Першим антибіотиком, відкритим у природі в 1893 році, була мікофенолова кислота. За повідомленням італійського лікаря та мікробіолога Бартоломео Гозіо (Bartolomeo Gosio), цей антибіотик був виділений з *Penicillium glaucum* (*P. brevicompactum*) у вигляді кристалічної твердої речовини. У той час було показано, що мікофенолова кислота пригнічує ріст *Bacillus anthracis*, а пізніше — що вона також має противірусну дію, протигрибкові, протипухлинні властивості та ефективність у лікуванні псоріазу. Це фундаментальне відкриття залишалося непоміченим (ймовірно, через його публікацію італійською мовою), доки мікофенолова кислота не була повторно відкрита в 1913 році у Сполучених Штатах. У 1995 році 2-морфоліноетиловий ефір мікофенолової кислоти був схвалений Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США, хоча не як антибактеріальний препарат, а як імунодепресант для запобігання відторгненню трансплантата (через механізм, що включає інгібування біосинтезу ДНК), що використовується дотепер [5].

Наприкінці 1890-х років два німецькі дослідники, Рудольф Еммеріх (Rudolf Emmerich) та Оскар Льов (Oscar Löw), відкрили антибіотик піоціаназу, екстракт, отриманий з культивування *Pseudomonas aeruginosa*, синьогнійної палички (тоді відомої як *Bacillus rusuaneus*), який використовували проти холери та тифу із сумнів-

ною ефективністю та безпекою для пацієнтів [8]. Піоціаназа була активною щодо багатьох патогенів і неправильно вважалася ферментом. Натомість активні компоненти піоціанази, ймовірно, були сумішшю піоціаніну, кворум-чутливого феназину та 2-алкіл-4-гідроксихінолонів [4].

Розробку протиінфекційних препаратів і концепцію хіміотерапії пов'язують з Паулем Ерліхом (Paul Ehrlich). На початку 20-го століття Пауль Ерліх став піонером, котрий шукав хімічну речовину, яка вбивала б мікроорганізм і залишала хазяїна незмінним. Ерліх також ввів термін «хіміотерапія»: «Виходячи із хімічної речовини з помітною активністю шляхом спланованого хімічного синтезу створити з неї похідні, а потім намагатись визначити ступінь її активності та ефективності. Це ми називаємо хіміотерапією». Після тривалих випробувань у 1910 році він виявив препарат, миш'якоорганічну сполуку, активну проти паразитичної спірохети *Treponema pallidum*. Пауль Ерліх назвав сполуку сальварсан [14, 15].

Походження сальварсана можна простежити до 1863 року, коли П'єр Бешамп (Pierre Bechamp), відомий своїм відкриттям процесу Бешампа для дешевого виробництва аніліну, виділив сполуку із реакції між миш'яковою кислотою та аніліном. Він охарактеризував цю сполуку як анілід миш'якової кислоти. Пізніше було показано, що сполука Бешампа була менш токсичною, ніж неорганічні сполуки миш'яку, і тому вона отримала неофіційну назву Атоксил. У 1905 році Томас (Thomas) опублікував статтю, яка показала, що з'єднання Бешампа було ефективним у лікуванні сонної хвороби (трипаномоз), головної причини смерті в Африці того часу. Ця стаття привернула увагу Пауля Ерліха. Ерліх народився в 1854 році в нинішньому Стшеліні, Польща. Він розпочав свою наукову кар'єру, будучи студентом-медиком, і зацікавився новими барвниками, які в той час ставали доступними. Він почав працювати в галузі імунології, переконаний, що імунну систему організму можна зміцнити хімічними засобами. Імунолог Ерліх побачив, як його двоюрідний брат Карл Вайгерт (Carl Weigert) фарбує клітини, і що в гістології для цієї мети використовують анілінові барвники. Ерліх був зачарований тим фактом, що вибіркоче фарбування різних типів клітин, у тому числі бактерій, є можливим. Це спонукало його обмірковувати ідею специфічної хіміотерапії та запропонувати свою знамениту концепцію *Zauberkegel* (чарівної кулі). Ідея полягала в тому, що якби барвник міг вибірково націлюватися на мікроорганізм, а в молекулу могли бути включені відповідні функціональні групи, які були б токсичними для мікроорганізму, то так можна отримати специфічний хіміотерапевтичний засіб [15].

Від 1906 року лабораторія Ерліха розпочала систематичне дослідження різних речовин, щоб знайти, синтезувати та випробовувати отримані з арсанілової кислоти сполуки з покращеною активністю проти штамів бактерій. У 1909 році, через рік після того, як Ерліх розділив Нобелівську премію з фізіології або медицини з Іллею Мечниковим за роботу з імунології, він і його помічники Альфред Бертхайм (Alfred Berthelm) і Сахачіро Хата (Sahachirō Hata) синтезували сполуку 606 (сальварсан) і встановили, що вона ефективна проти штамів бак-



Рис. 3. Александер Флемінг. 6 серпня 1881–11 березня 1955 [16]

терій *Spirochaetes* і проти найпростіших *Trypanosoma*. Поява сальварсану була важливою подією, він швидко став найбільш широко прописуваним препаратом у світі (що викликало необхідність у екстрених програмах синтезу в Англії, США та Японії після 1914 року, коли постачання німецького сальварсану з заводу Hoechst було перервано через війну). До 1920 року було доведено, що сальварсан ефективний проти інших паразитарних захворювань, і тільки в США вироблялося 2 мільйони доз на рік. Протягом майже 40 років сальварсан був стандартною терапією для сифілісу, а нові версії (неосальварсан і солу-сальварсан) були представлені пізніше як вдосконалені ліки з полегшеним застосуванням та меншою кількістю побічних ефектів. Попит на сальварсан залишався дуже високим до впровадження у практику пеніциліну [5, 15].

Випадкова подія в лондонській лабораторії у 1928 році змінила курс медицини. Сер Александер Флемінг (Alexander Fleming) був шотландським біологом і фармакологом і брав участь у дослідженнях у галузях бактеріології, імунології та хіміотерапії (рис. 3). Важливим його досягненням є відкриття ферменту лізоциму у 1922 році. У 1928 році Флемінг вивчав властивості стафілококів. У своїх попередніх дослідженнях він мав репутацію як інтелектуального дослідника, так і недбалого лаборанта: він часто забував про мікробні культури, над якими працював, і загалом його лабораторія була дуже безладною. Після повернення з відпустки Флеммінг помітив, що багато мікробних культур були заражені грибом, зазвичай цвіллю. Потім він виявив зону навколо цвілі, в якій не було бактерій, ніби цвіль виробляла бактерицидну речовину (рис. 4). Флемінгу вдалося виділити зразок цвілі, він правильно визначив його як пеніциліновий грибок, і тому нова речовина отримала назву пеніцилін. Флемінг досліджував бактерицидну дію пеніциліну на багато мікроорганізмів і виявив, що він впливає на такі бактерії, як стафілококи, і загалом на всі грампозитивні патогени, але не на мікроби черевного тифу чи паратифів, лікування яких він шукав у той час. Свої висновки він опублікував у 1929 році. Препарат також діяв на гонорею, хоча вона спричинена грамнегативними мікроорганізмами. Однак спроби вилікувати людські інфекції цим матеріалом виявилися невтішними, оскільки речовина була нестійкою і безсилою. Флемінг продовжував свої дослід-

ження, але він зрозумів, що вирощування грибка було досить складним, а ще важче було виділити антибіотичну речовину з цвілі. Протягом десяти років не було досягнуто прогресу у виділенні пеніциліну як терапевтичної сполуки. Упродовж цього часу Флемінг надсилав свою форму *Penicillium* усім, хто її просив, сподіваючись, що інші дослідники зможуть виділити пеніцилін для клінічного використання. Але навіть сам Флеммінг припинив займатися пеніциліном у 1932 році, і інтерес до втілення бачення Пауля Ерліха щодо пошуку «чарівної кулі» згас [5, 8, 14].

Цей похмурий погляд на хіміотерапію почав змінюватися із відкриттям і впровадженням сульфаніламідних препаратів. Вперше синтезований як масляний барвник Фріцом Міцшем (Fritz Mietzsch) і Йозефом Кларером (Josef Klarer) у Bayer у грудні 1932 року, сульфамідохризойдин (пронтозил) був визнаний антибактеріальним засобом Герхардом Домагком (Gerhard Domagk), німецьким патологоанатомом і бактеріологом. Він помітив, що пронтозил, сульфаніламідний барвник, здатний вибірково стримувати клітини інфекційних бактерій. У спробі врятувати свою 6-річну доньку від стрептококової інфекції і небезпечного для життя сепсису він вирішив використати для її лікування тоді ще експериментальний препарат під кодовою назвою D 4145 (стрептозон), рішення, яке, мабуть, принесло йому найбільше щастя з

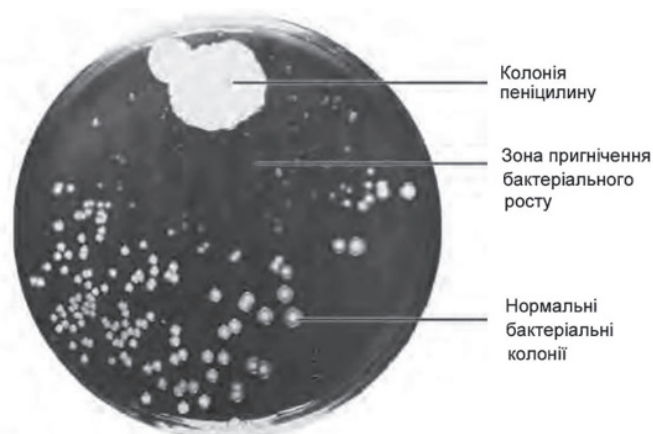


Рис. 4. Фотографія 1928 року. Чашка Петрі, котра містила як цвіль (колонію *Penicillium*), так і стафілококи, які спостерігав Флемінг [17]

усіх його нагород. Цей чудесний випадок призвів до початку продажу пронтозилу як ліків у 1935 році та присудження Герхарду Домаку Нобелівської премії з фізіології або медицини у 1939 році. Ця сполука мала бактеріологічну активність у тварин, але, як не дивно, жодної *in vitro*. Парадокс успіху пронтозилу *in vivo*, але відсутність успіху *in vitro*, був пояснений у 1935 році. З'ясувалося, що лише частина пронтозилу була активною: сульфаніламід. У тварин пронтозил метаболізувався до сульфаніламіду. Остання сполука, однак, уже була синтезована австрійським хіміком Паулем Гельмо (Paul Gelmo) у 1908 році, і, отже, не підлягала патентуванню. Сульфаніламіди є бактеріостатичними агентами, що діють через механізм інгібування біосинтезу фолієвої кислоти в бактеріях, залишаючи нормальні клітини людини неушкодженими, оскільки останні не мають біосинтезу фолієвої кислоти. Протягом 2 років сульфаніламід і кілька його похідних вийшли на ринок. Успіх сульфаніламіду змінив цинізм щодо хіміотерапії бактеріальних інфекцій [5, 14].

Здобуток сульфаніламідних препаратів викликав інтерес до пошуку інших протимікробних агентів. Ернст Борис Чейн (Ernst Boris Chain) з Оксфордського університету знайшов статтю Флемінга 1929 року про пеніцилін і запропонував своєму керівнику, Говарду Волтеру Флорі (Howard Walter Florey), спробувати виділити цю сполуку. Ще раніше в 1930-х роках попередник Флорі, Джордж Дрейер (George Dreyer), писав Флемінгу з проханням про зразок штаму *Penicillium*, для вивчення можливої антибактеріальної активності бактеріофагів. Такої не виявили, проте штам був збережений в Оксфорді. У 1939 році Говард Флорі зібрав команду, включаючи експерта з грибів Нормана Гітлі (Norman Heatley), який працював над вирощуванням *Penicillium spp.* у великих кількостях, і Чейна, який успішно очистив пеніцилін з екстракту цвілі. Флорі спостерігав за експериментами на тваринах. 25 травня 1939 року група вчених ввела вірулентний штам *Streptococcus* 8 мишам, а потім 4 з них отримали пеніцилін, інших 4 мишей утримували як контрольну групу. До ранку наступного дня всі миші контрольної групи загинули, всі оброблені пеніциліном миші вижили. Чейн розцінив ці результати як «диво». Дослідники опублікували свої висновки в *The Lancet* у серпні 1940 року, описали виробництво, очищення та експериментальне використання пеніциліну, який мав достатню ефективність для захисту тварин, інфікованих *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* і *Clostridium septique* [14].

Після того як оксфордська команда очистила достатньо пеніциліну, вони почали перевіряти його клінічну ефективність. У лютому 1941 року першою людиною, яка отримала пеніцилін, був оксфордський поліцейський із серйозною інфекцією з абсцесами по всьому тілу. Введення пеніциліну призвело до різкого покращення його стану через 24 години. Проте мізерний запас препарату закінчився, перш ніж поліцейського вдалося повністю вилікувати, і він помер через кілька тижнів. Надалі інші пацієнти отримували препарат з великим успіхом. Оксфордська команда опублікувала свої клінічні результати. Однак у той час фармацевтичні компанії Великої Британії не змогли масово виробляти

пеніцилін, Флорі звернувся за допомогою до Сполучених Штатів [14].

У червні 1941 року Флорі та Гітлі вирушили до Сполучених Штатів. Турбуючись про безпеку дорожньої культури плісняви *Penicillium*, вони остерігалися везти його у флаконі, який можуть вкрасти. Гітлі запропонував їм обробити свої пальці штамом *Penicillium* для безпеки під час подорожі. Зрештою вчені прибули до Пеорії, штат Іллінойс, щоб зустрітися з Чарльзом Томом (Charles Thom), головним мікологом Міністерства сільськогосподарства США, та Ендрю Джексоном Моєром (Andrew Jackson Moyer), директором Північної дослідницької лабораторії. Том виправив ідентифікацію цвілі Флемінга на *P. notatum*; спочатку він був ідентифікований як *P. rubrum* [14]. Чарльз Том також визнав рідкість цього штаму *P. notatum*, оскільки лише ще один інший штам у його колекції із 1000 штамів *Penicillium* виробляв пеніцилін. Штам, який зрештою був використаний у масовому виробництві, був третім штамом, *P. chrysogenum*, знайденим у запліснявілій дині на ринку, який виробляв у 6 разів більше пеніциліну, ніж штам Флемінга. Коли компонент поживного середовища, який Гітлі використовував для вирощування цвілі в Англії, був недоступний, Моєр запропонував використовувати кукурудзяний напій, відходи виробництва кукурудзяного крохмалю, який був доступний у великих кількостях на середньому заході Сполучених Штатів. З кукурудзяним розчином дослідники виробили експоненціально більшу кількість пеніциліну у фільтраті цвілі, ніж коли-небудь виробляла оксфордська команда. Гітлі залишався в Пеорії протягом 6 місяців, щоб працювати над методами вирощування штамів *Penicillium* у великих кількостях. Флорі попрямував на схід, щоб зацікавити уряд США та численні фармацевтичні компанії виробництвом пеніциліну [14].

На початку 1942 року Флорі та Гітлі повернулися до Англії. Через дефіцит поставок пеніциліну зі Сполучених Штатів Оксфордській групі все ще доводилося виробляти більшу частину пеніциліну, який вони тестували та використовували. У серпні 1942 року Флемінг отримав частину поставок Оксфордської групи та успішно вилікував пацієнта, який помирав від стрептококового менінгіту. Коли пацієнт одужав, лікування стало темою великої статті в газеті *The Times* у Великій Британії, в якій Оксфорд був названий джерелом пеніциліну. Однак ні Флорі, ні Флемінг не були згадані у статті, недогляд, який швидко виправив бос Флемінга, сер Алмрот Райт (Almroth Wright). Він написав листа до *The Times*, в якому описав роботу Флемінга та припустив, що Флемінг заслуговує на «лавровий вінок». Флемінг із задоволенням спілкувався з пресою. Флорі не тільки не спілкувався з пресою, але й заборонив будь-якому члену оксфордської команди давати інтерв'ю, що змусило багатьох помилково вважати, що за пеніцилін відповідальний лише Флемінг [14].

Коли Сполучені Штати вступили у Другу світову війну, уряд США взяв на себе все виробництво пеніциліну. Дослідники фармацевтичних компаній розробили нову техніку для виробництва величезних кількостей *Penicillium spp.*, що продукують пеніцилін: глибоку ферментацію. Безпрецедентна співпраця Сполучених Штатів



The Nobel Prize Physiology/Medicine 1945



Sir Alexander Fleming
1881 - 1955



Sir Howard Walter Florey
1898 - 1968



Ernst Boris Chain
1906 - 1979

Рис. 5. Лауреати Нобелівської премії з фізіології або медицини 1945 року за відкриття пеніциліну [18]

і Великої Британії з виробництва пеніциліну була неймовірно успішною. У 1941 році у США не було достатнього запасу пеніциліну для лікування жодного пацієнта. Наприкінці 1942 року пеніциліну було достатньо для лікування менше ніж 100 пацієнтів. Однак до вересня 1943 року запасів було достатньо, щоб задовольнити потреби союзних збройних сил [14]. У 1945 році пеніцилін став загальнодоступним і більше не був ексклюзивними ліками для військових. Так завершилося перетворення нібито невдалого експерименту на ліки, що рятує життя мільйонів [5].

Винахід пеніциліну вважався дивом, оскільки він міг лікувати всі типи інфекцій, спричинених стафілококами та стрептококами. Враховуючи той факт, що ці два збудники викликають значну кількість відомих інфекційних захворювань, легко зрозуміти полепшення після цього відкриття [8]. Колосальне значення і цінність призвели до присудження Нобелівської премії з фізіології або медицини Александеру Флемінгу, Ернсту Борису Чейну і Говарду Волтеру Флорі за відкриття пеніциліну та його лікувальний ефект при різних інфекційних захворюваннях у 1945 році (рис. 5). Пеніцилін був виділений і з інших мікроорганізмів, а завдяки використанню аналогічних методів відкриття та виробництва було винайдено багато інших антибіотиків у 1940-х і 1950-х роках [14].

У 1945 р. за допомогою рентгенівського кристалографічного аналізу Дороті Кроуфут Ходжкін (Dorothy Crowfoot Hodgkin) було з'ясовано структуру пеніциліну, що дозволило класифікувати його як першого члена родини β -лактамних природних антибіотиків. Перший повний синтез пеніциліну V був описаний у 1957 році Джоном Шіханом (John Sheehan). Він включав п'ять лінійних етапів і призвів до загального виходу продукту у кількості 1,4 %. Незважаючи на те, що цей синтез не був корисним для промислового виробництва, він дав першу можливість отримати аналоги пеніциліну з 6-амі-

нопеніциланової кислоти, проміжної сполуки, яка виникла в результаті цієї спроби. Виявляючи свою антибіотичну (бактерицидну) дію через той самий спосіб, що й пеніцилін, цефалоспорин С, перший представник цефалоспоринів (підклас β -лактамів), був спочатку відкритий у 1945 році Джузеппе Броцу (Giuseppe Brotzu) із *Cephalosporium acremonium* (нині *Acremonium chrysogenum*). Цефалоспорин С був повторно відкритий у 1955 р., а його структуру з'ясували у 1961 р. Його перший повний синтез був здійснений Робертом Бернсом Вудвордом (Robert Burns Woodward) у 1965 р. Хоча цефалоспорин С не став клінічним агентом, його структура надихнув численні спроби синтезу, які призвели до розробки аналогів, з яких виникли потужні антибактеріальні препарати, причому цефалотин був першим клінічно схваленим цефалоспориновим антибактеріальним засобом [5].

Нова глава історії антибіотиків була розпочата в 1939 році, коли французький мікробіолог Рене Дюбо виділив тиротрицин із *Bacillus brevis*. Пізніше було показано, що тиротрицин був сумішшю, що складається з граміцидину D (сам по собі суміш граміцидинів A1/2–C1/2) і тироцидину (суміш, що складається з тироцидинів A–D). У 1942 році радянський біолог Георгій Гаузе та його дружина Марія Бражнікова виявили ще один граміцидин з того ж бактеріального штаму (*Bacillus brevis*) і назвали його граміцидин S. Граміцидин S виявився активним проти грампозитивних і деяких грамнегативних бактерій. Він був вперше використаний у рік його відкриття (1942) у військових госпіталях, а починаючи з 1943 року на східному фронті під час Другої світової війни. Клінічне застосування граміцидину S обмежується місцевим лікуванням інфекцій (ока, вуха) через його небажані гемолітичні властивості, що виникають внаслідок лізису клітинної мембрани. Його механізм дії як бактерицидного антибіотика залежить від здатності

утворювати іонні канали в бактеріальній стінці після димеризації, викликаючи колапс електрохімічного градієнта [5]. Граміцидин використовується дотепер і входить до складу ушних/очних крапель, засобів для місцевого лікування інфекційних захворювань ротоглотки та шкіри [19].

Відкриття пеніциліну, тироцидину, численні повідомлення і власні спостереження про виробництво антимікробних сполук мікроорганізмами спонукали Зельмана Абрахама Ваксмана (Selman Abraham Waksman), вихідця із України, почати систематичне дослідження мікробів як продуцентів антимікробних сполук наприкінці 1930-х років. З 1939 року разом із учнями Зельман Ваксман першим провів націлене на патогенні бактерії систематичне дослідження антимікробної активності ізолюваних ґрунтових мікробів, зокрема представників *Streptomyces* або *Streptomycetes*. Він шукав зони пригнічення росту навколо окремих колоній на чашках з агаром, що ростуть у різноманітних умовах культивування. Він розробив кілька методів та стратегій культивування («платформа Ваксмана»), щоб виявити антагонізми між видами бактерій. Завдяки цьому було відкрито ряд речовин із протимікробними властивостями, а також встановлено, що ниткоподібні мікроорганізми ґрунту, актиноміцети роду *Streptomyces*, є плідними продуцентами натуральних мікробних продуктів або вторинних метаболітів, протимікробних сполук. Багато натуральних мікробних продуктів стрептоміцетів активні проти бактерій, грибків, вірусів, нематод і комах, а також їх використовують як протипухлинні засоби та імунодепресанти. Використовуючи свою платформу, у 40-х роках Зельман Ваксман відкрив кілька антибіотиків та протигрибкових препаратів, таких як актиномицин (зі *Streptomyces* spp.), стрептоміцин (зі *Streptomyces griseus*), неоміцин (зі *Streptomyces fradiae*), фумігацин (зі *Aspergillus fumigatus*) та клавацин (зі *Aspergillus clavatus*). Актиномицин, неоміцин та стрептоміцин використовуються й сьогодні. У 1942 році Ваксман ввів у використання термін «антибіотик» і визначив його як «сполуку, створену мікробом для знищення інших мікробів» [4, 12, 20].

Відкриття стрептоміцину з *Actinomyces griseus* (нині *Streptomyces griseus*), першого аміноглікозидного антибіотика, у 1943 році Зельманом Ваксманом і його аспірантом, Альбертом Шатцем (Albert Schatz) стало важливою віхою в історії фтизіатрії. Було показано, що крім активності проти грампозитивних штамів, цей антибіотик був активним і потужним проти багатьох грамнегативних бактерій, а також проти *Mycobacterium tuberculosis*. Оскільки пеніцилін не впливав на останній, стрептоміцин вирішував незадоволену медичну потребу і вперше запропонував лікарям і пацієнтам, які страждають від туберкульозу, надію на потенційне лікування. Про перше лікування людини стрептоміцином від інфекції було повідомлено в 1944 році, а через 2 місяці прослідувало успішне лікування пацієнта, хворого на туберкульоз. Після завершення успішних клінічних випробувань у 1946 році препарат був схвалений для широкого клінічного використання. Розробка стрептоміцину як потуж-

ного препарату проти туберкульозу зрештою призвела до призначення Зельману Ваксману Нобелівської премії з фізіології або медицини у 1952 році [21]. Більше того, стрептоміцин зробив революцію в лікуванні туберкульозу та досі є активним проти туберкульозу з множинною лікарською стійкістю [12].

Фармацевтична промисловість була натхненна платформою Ваксмана, яка призвела до відкриття майже всіх сучасних антибіотиків між 1940-ми та 1970-ми роками. Робота Ваксмана започаткувала «Золотий вік» відкриття антибіотиків. Протягом цього золотого віку було відкрито 23 класи антибіотиків із 19 видів бактерій та 7 видів грибів [12]. Більшість антибіотиків, знайдених у цей період, все ще використовуються в клінічній практиці, але їхня ефективність була послаблена зростанням резистентності до них [4].

Перший представник одного із найважливіших класів антибіотиків, тетрациклінів, був винайдений у 1945 році і виділений із *Streptomyces aureofaciens* американським фізіологом рослин Бенджаміном Даггаром (Benjamin Duggar). Спочатку він був названий ауреоміцином через його золотистий колір, але сьогодні він відомий як хлортетрациклін. У 1948 році препарат був схвалений для клінічного використання як антибіотик широкого спектру дії проти як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій. Незабаром після цього кілька інших членів сімейства тетрациклінів були виділені в Pfizer (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США) групою під керівництвом Александера Фінлея (Alexander Finlay), у тому числі окситетрациклін (від *Streptomyces rimosus*) і тетрациклін (від *Streptomyces aureofaciens*). Протягом багатьох років було синтезовано декілька інших тетрациклінів. Численні похідні тетрацикліну були синтезовані в спробах подолати резистентність до раніше винайдених препаратів. Так з'явився тайгециклін, який був схвалений Управлінням за контролю за продуктами й ліками США в 2005 р. [5].

До кінця десятиліття 1940-х років з'явився ще один антибіотик — хлорамфенікол, який входить до групи фенілпропанолів. Вперше відкритий Джоном Ерліхом (John Ehrlich) у 1947 році (від *Streptomyces venezuelae*), і незабаром після цього незалежно Девідом Готлібом (David Gottlieb) та ін. та Умезавою (Umezawa) та ін., хлорамфенікол виявився антибіотиком широкого спектру дії та був вперше з надзвичайним успіхом клінічно використаний під час епідемії тифу 1947 року в Болівії. Хлорамфенікол був схвалений для клінічного використання як антибактеріальний засіб і став одним із найбільш продаваних препаратів того часу. Примітно, що хлорамфенікол став першим природним антибіотиком, отриманим шляхом хімічного синтезу, а не ферментації. Це може бути відображенням комбінації факторів, включаючи його відносну структурну простоту та зростаючі можливості органічного синтезу в той час [5]. За допомогою напівсинтезу, тобто хімічної обробки каркаса, заміна нітрогрупи хлорамфеніколу на метансульфоніл призвела до появи тіамфеніколу в 1952 році, який подолав найбільш серйозні проблеми токсичності та мав більший антимікробний ефект, тим самим покращивши його клінічне застосування [22].

Іншим надихаючим антибіотиком, який не потрапив у клініку, є плевромутилін, активний переважно проти грампозитивних, але також проти ряду грамнегативних бактерій. Виділений у 1951 році Фредеріком Кавана (Frederick Kavanagh) із базидіоміцетів *Pleurotus pas-seckerianus* (тепер *Clitopilus passeckerianus*) і *Pleurotus mutilus* (Fr.) Sacc (тепер *Clitopilus scyphoides*). Далі було синтезовано та випробувано численні напівсинтетичні аналоги плевромутиліну, один із яких, ретапамулін, був схвалений як клінічний антибактеріальний препарат у 2007 році у Сполучених Штатах для місцевого лікування імпетиго, спричиненого *S. aureus* і *S. pyogenes*, як у дорослих, так і у дітей. Ретапамулін виявляє активність проти *S. aureus* і *S. pyogenes* in vitro, включно з ізолятами, стійкими до β -лактамів, макролідів, хінолонів і мупіроцину [5, 23].

1950-ті роки дали новий врожай антибіотиків. Перший макролідний антибіотик був виділений зі штаму *Streptomyces* у 1950 році та названий пікроміцином через його гіркий смак (від давньогрецького слова *rikro*, що означає гіркий). Основною хімічною характеристикою пікроміцину, спільною для всіх пізніше виділених макролідів, є наявність макроциклічного лактонного кільця, від якого походить назва макроліду. В той час серед макролідів найвидатнішими були еритроміцини. Наділені складними 14-членними макролідними структурами, еритроміцини А і В були виділені вченими Елі Ліллі (Індіанаполіс, Індіана, США) під керівництвом Джеймса Макгуайра (James McGuire) у 1952 році з *Saccharopolyspora erythraea*, знайденого в зразку ґрунту, імпортованому до США з Філіппін. Еритроміцини А і В були представлені в тому ж році під назвою Ilotycin як суміш сполук. Пізніше ця суміш була розділена, а основні компоненти були перейменовані в еритроміцини А–D, причому А був найпоширенішим [5]. Хоча макроліди демонструють чудову антибактеріальну активність, їхня загалом низька біодоступність, непередбачувана фармакокінетика та низька стабільність у кислому середовищі шлунка спонукали до ранніх пошуків нових похідних з покращеними властивостями. Це призвело до появи другого покоління макролідів, які були напівсинтетичними похідними першого, природного, покоління. Було розроблено та виведено на ринок п'ять похідних еритроміцину, а саме: флуритроміцин (1983), рокситроміцин (1986), азитроміцин (1987), диритроміцин (1991) і кларитроміцин (1992) [24].

Незабаром після відкриття еритроміцинів було відкрито ще одне сімейство потужних антибіотиків, глікопептидів. Перший представник класу був виділений в 1953 році від *Streptomyces orientalis* (тепер *Amiculatoris orientalis*), знайдений у зразку ґрунту з Борнео. Пізніше названий ванкоміцином, цей легендарний антибіотик виявився активним проти грампозитивних бактерій і особливо проти стійких до пеніциліну стафілококів. Ванкоміцин був схвалений як клінічний засіб для лікування бактеріальних інфекцій у 1958 році. Пізніше його використання було зменшено на користь інших антибіотиків через токсичність, хоча він продовжує використовуватися у важких випадках проти стійких до ліків бактерій [5].

У тому ж році, коли було відкрито ванкоміцин, було виділено ще один новий антибіотик, що поклато початок родині стрептограмінів. Одноіменну сполуку, стрептограмін, було виділено як вторинний метаболіт із тоді невідомих *Streptomyces* spp. (пізніше названий *Streptomyces graminofaciens*). Препарат виявився особливо активним проти грампозитивних бактеріальних штамів. Згодом було виявлено, що стрептограмін є сумішшю двох різних компонентів, стрептограміну А і стрептограміну В. Це характерний для стрептограмінів випадок, коли препарат складається із двох структурно не пов'язаних, але одночасно вироблених одним видом сполук. Речовини групи А мають 23-членний поліненасичений макролактонний каркас, тоді як члени групи В мають циклічний гекса- або гептадеспептидний каркас. Примітно, що стрептограміни продемонстрували сильні синергічні ефекти при введенні в комбінації. Протягом тривалого періоду часу стрептограміни використовувалися переважно в сільськогосподарському секторі як стимулятори росту. Для медичного застосування вони вперше були випущені в 1973 році (у вигляді суміші 1:1) як пристинаміцин в Європі для лікування інфекцій, спричинених стрептококами та стафілококами. Пізніше дослідження в Rhône-Poulenc Rorer, спрямовані на покращення розчинності стрептограмінів А та В у воді, призвели до напівсинтезу квінупристину та далфопристину, відповідно, двох молекул, які були успішно розроблені в комбінації 3:7 як антибактеріальний препарат та схвалені Управлінням з контролю за продуктами та ліками США в 1999 році. Цей комбінований препарат використовується у випадках тяжких інфекцій, пов'язаних з резистентним до ванкоміцину *Enterococcus faecium* [5]. Квінупристин/далфопристин також отримав дозвіл на застосування у дорослих для лікування ускладнених інфекцій шкіри, спричинених *Staphylococcus aureus* (чутливим до метициліну) або *Streptococcus pyogenes* [25].

Окрім стрімкого відкриття природних антибіотиків, викликаного вражаючим успіхом пеніциліну, у 1950-х роках відновився інтерес до синтетичних антибактеріальних засобів, таких як сальварсан і пронтозил. У 1953 році спочатку відкрили, а у 1954 році з'ясували структуру досить простого природного антибіотика азоміцину (2-нітроімідазолу). Азоміцин виявився надто токсичним для клінічного використання, але тим не менше надихнув вчених у Рон-Пуленк у Франції використати його як провідну сполуку для розробки та синтезу аналогів, з яких через його високу ефективність і низьку токсичність метронідазол було обрано як препарат-кандидат для подальшої розробки. Метронідазол був схвалений як клінічний засіб у Франції в 1960 році та в Сполучених Штатах у 1963 році. Він проявляє свої антибактеріальні властивості через механізм, який значно відрізняється від інших антибіотиків, безпосередньо пошкоджує генетичний матеріал бактерій через внутрішньоклітинну генерацію нітрозорадикалів. Очікувалося, що цей механізм особливо успішно діятиме проти анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Clostridium*, *Helicobacter* або *Campylobacter*, але навряд чи на клітини людини, наділяючи препарат бажаними бактерицидними властивостями без побічних ефектів для пацієнта [5].

Нітрофурантоїн, синтетичний антимікробний засіб, отриманий з фурану шляхом додавання нітрогрупи та бічного ланцюга, що містить гідантоїн, хіміотерапевтична сполука родини нітрофуранів, був запатентований у 1952 році, а введений у клінічну практику — у 1953 [26].

Анзаміцини — це група макролактамних антибіотиків, про перших членів якої повідомили в 1959 році П'єро Сенсі (Piero Sensi), Марія Тімбал (Maria Timbal) і Пінхас Маргаліт (Pinhas Margalith). Ці ранні анзаміцини, названі рифаміцинами, були виділені зі *Streptomyces mediterranei* (нині *Amiclatopsis rifamycinica*). Природний рифаміцин В не зміг стати лікарським засобом, але одна з його дещо модифікованих напівсинтетичних версій (рифаміцин SV) була схвалена як клінічний антибактеріальний засіб для внутрішньовенного застосування, ефективний проти туберкульозу. Подальші дослідження привели до появи покращених перорально активних препаратів, одним із яких є рифаксимін. Останній погано всмоктується при пероральному прийомі, ефективний лише в просвіті кишківника і використовується для лікування кишкових інфекцій без значних системних побічних ефектів [5]. Рифампіцин був відкритий у 1965 році та залишається одним із найважливіших препаратів для лікування туберкульозу. Антимікробну активність рифампіцину спочатку було доведено *in vitro*; згодом численні дослідження *in vivo* продемонстрували бактерицидні властивості та дозозалежний ефект рифампіцину. Рифампіцин був вперше застосований наприкінці 1960-х років для лікування пацієнтів, які страждають на хронічний лікарсько-резистентний туберкульоз легень. Десятиліття потому рифампіцин продовжує вивчатися з особливим акцентом на те, чи можуть вищі дози скоротити тривалість лікування без збільшення частоти рецидивів або побічних ефектів [27].

Триметоприм — це один ранній неприродний антимікробний препарат. Було виявлено, що ця сполука, синтезована в 1962 році, виявляє сильну антибактеріальну дію проти грампозитивних і грамнегативних штамів. У тому ж році було повідомлено про перші успішні клінічні дані, які включали синергічний ефект, коли препарат застосовували пацієнтам разом із сульфаніламидами. Триметоприм був реалізований у 1974 році як ко-тримоксазол, комбінований препарат, що складається з однієї частини триметоприму на п'ять частин сульфаметоксазолу, а пізніше також у вигляді єдиного молекулярного препарату. Триметоприм діє бактеріостатично через інгібування дигідрофолатредуктази, ферменту, який бере участь у біосинтезі бактеріальної фолієвої кислоти [5].

Клас хінолонів, який був несподівано відкритий як побічний продукт синтезу протималярійної сполуки хлорохіну, незважаючи на обмежену активність, був важливим каркасом у синтезі налідиксової кислоти [22]. Остання була синтезована в 1962 році та виявилася дуже потужною *in vitro* та *in vivo*, її активність була найбільш вираженою проти грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* і *Shigella flexneri*, при цьому демонструючи низьку токсичність. Це відкриття виявилось дуже важливим, оскільки воно призвело до появи хінолонів, важливого сімейства синтетичних анти-

бактеріальних засобів. Налідиксова кислота була представлена як клінічний антибактеріальний засіб у 1967 році, але пізніше була замінена фторхінолонами, такими як ципрофлоксацин, які виявилися кращими [5].

Відкриття фосфоміцину стало результатом виділення трьох штамів *Streptomyces* у 1969 році. Його антимікробний ефект походить від інгібування початкових етапів шляху біосинтезу клітинної стінки, порушуючи дію фосфоенолпіруватсинтетази. Проте фосфоміцин має широкий спектр дії, що робить його привабливим протимікробним засобом [22].

Після появи хінолонів у 1960-х роках знадобилося, як не дивно, понад два десятиліття, щоб в клініці з'явився наступний клас антибіотиків. Клас оксазолідинонів поділяється на дві групи, що відрізняються за механізмом дії. Перший діє на біосинтез клітинної стінки і був введений з природним продуктом циклосерином у 1952 році, який зараз виробляється синтетичним шляхом. Циклосерин все ще використовується як терапевтичний засіб другої лінії при туберкульозі, особливо при його полірезистентній формі. У 1984 році було виявлено, що інша група оксазолідинонів спрямована на синтез білків і, незважаючи на достатню антимікробну активність, мала обмежену токсичність. З них група DuPont синтезувала різні похідні, що призвело до відкриття лінезоліду, затвердженого в 2000 році як першого нового класу антибіотиків після відкриття налідиксової кислоти [5, 22].

Хоча перше повідомлення про ліпопептидний антибіотик датується 1947 роком, коли було відкрито поліміксин Е, який виробляється *Paenibacillus polymyxa*, терапевтичне використання цього класу було обмежено експериментами через численні побічні ефекти. Виробництво даптоміцину штамом *Streptomyces roseosporus* було виявлено в 1980 році, проте клінічні випробування були припинені через невелике вікно між терапевтичною ефективністю та безпекою. Як такий, цей кальцій-залежний циклічний ліпопептид розглядається як попередник класу ліпопептидів, антибіотиків, що мають вищу антимікробну активність порівняно з поліміксином Е, хоча й обмежену грампозитивними патогенами. Цікаво, що даптоміцин був відроджений компанією Cubist Pharmaceuticals і з коригуванням дозування вийшов на ринок у 2003 році. Хоча було описано більше циклічних ліпопептидів, даптоміцин залишається єдиним схваленим терапевтичним антибіотиком цього класу [22].

Антибактеріальні засоби сімейства кетолідів виникли з класу еритроміцинів напівсинтетичним шляхом. У 1997 році вчені з Roussel-UCLAF у Франції підготували сполуку RU-66647 з еритроміцину А і показали, що вона активна проти бактерій, особливо грампозитивних штамів. Пізніше названий телітроміцином, цей перший член сімейства кетолідів був успішно розроблений і запущений як антибактеріальний препарат, спершу у Європі у 2001 р., а потім у Сполучених Штатах — у 2004 р. Так само, як і телітроміцин, телаванцин був отриманий напівсинтетичним шляхом із широко поширеного природного антибіотика, в даному випадку ванкомицину. Це новий антибактеріальний препарат, що належить до сімейства ліпоглікопептидів, назва якого походить від ліпідного ланцюга, прикріпленого до глікопептидного

домену. Телаванцин був схвалений для клінічного використання в Сполучених Штатах у 2009 році [5].

Винахід повністю синтетичних бета-лактамів має першорядне значення, оскільки він дозволив синтезувати більш складні антибіотики, що зрештою призвело до появи цілого ряду підкласів. Двома важливими прикладами є підкласи карбапенемів і монобактамів. Карбапенеми мають структуру ядра, подібну до пеніцилінів, відрізняючись подвійним зв'язком C2–C3 і заміною сірки C1 на вуглець, що забезпечує покращену ефективність, спектр активності та кращу стійкість до дії бета-лактамаз. На даний момент 10 похідних карбапенемів продаються або знаходяться в стадії клінічної розробки з моменту їх відкриття в 1985 році. З огляду на те, що карбапенеми мають найширший спектр активності серед бета-лактамів, включаючи резистентні патогени, наразі вони є першим варіантом для лікування інфекцій, стійких до множинних лікарських засобів. Так само монобактамами мають вищу стабільність щодо бета-лактамаз. Ці моноциклічні бета-лактами були введені в клініку в 1984 році разом з азтреонамом і зараз розробляються для сидерофорної стратегії, яка використовує бактеріальний механізм поглинання заліза для полегшення проникнення в грам-негативні бактерії [22].

Кількість нових антибактеріальних препаратів, схвалених після золотого віку антибіотиків (1940–1960-ті роки), неухильно скорочується. Лише нещодавно, після більш ніж 30-річного періоду затишшя, у 2015 році був відкритий новий антибіотик тейксобактин, який виявив вражаючу активність проти грампозитивних бактерій. Ще зовсім недавно інший новий антибіотик, лугдунін, був виділений із *Staphylococcus lugdunensis* [5].

Історія демонструє, що антибактеріальні засоби з'являлися різними шляхами. Основним напрямом відкриття антибіотиків є підхід Зельмана Ваксмана, який полягає у систематичному дослідженні ґрунтових бактерій на наявність антагонізму на основі культур мікроорганізмів. Цей підхід використовується й сьогодні і базується на одному принципі: пошук інгібування індикаторного штаму тестованим штамом, що культивуються в тісному середовищі. Тестований штам — це штам, який, як очікується, продукує антимікробні препарати, спрямовані на штам, що використовується як індикатор. Цей напрямок має лінійку методів виявлення антимікробної активності як у твердій, так і в рідкій культурі. Другий шлях відкриття антибіотиків — це виявлення антимікробних ефектів уже відомих речовин. В хімічних базах даних відомі кілька мільйонів сполук, котрі можуть бути потенційним джерелом антибіотиків. Наприклад, було перевірено активність понад 6000 хімічних сполук та 1136 натуральних продуктів проти *E. faecalis* на тваринній моделі *Caenorhabditis elegans*, виявивши 16 молекул, що підвищують виживання тварин. Недоліком підходу залишається складність відбору та високопродуктивного тестування цих молекул [12].

«Рациональне розроблення ліків» є третім шляхом і полягає в емпіричному синтезі нових молекул, які розроблені відповідно до кількох вимог, щоб добре засвоюватися, бути нетоксичними та активними проти певної мішені. Незважаючи на понад 10 мільйонів синтезова-

них нових сполук, на ринок потрапило лише кілька активних речовин, зокрема протитуберкульозні препарати. Вдосконалення вже відомих молекул — це ще одна стратегія, яка може приносити користь у розробці антибіотиків. Ще одним, сучасним підходом пошуку нових антибіотиків є геномний майнінг з використанням біосинтетичних генних кластерів або РНК-керованих нуклеаз [12].

Більше трьох чвертей усіх антибіотиків в арсеналі сучасної медицини є натуральними продуктами або похідними від них. Бактерії та гриби є найбільшими продуцентами антибіотиків. Під *Streptomyces* є джерелом приблизно половини антимікробних засобів, що зараз використовуються в охороні здоров'я. Відкриття природних антибіотиків припинилися після 1970-х років через труднощі культивування бактеріальних видів з ґрунту в лабораторних умовах. Завдяки розквіту молекулярних методів з'явилися інновації з використанням геному для пошуку нових антибіотиків, що є перспективними новими підходами [12].

Стойкість до антибіотиків

Стойкість до антибіотиків є неминучим наслідком використання антибіотиків. Боротьбу проти бактерій ведуть не тільки люди, а також бактерії одна проти одної протягом значно довшого часу. За іронією долі в обох випадках використовується та сама зброя. Це означає, що бактерії мали можливість виробити резистентність, щоб уникнути впливу антибіотиків, котрі людина виділила з них. Це пояснює первинну резистентність певних бактеріальних штамів, на які часто не впливають одні антибіотики, тоді як вони сприйнятливі до інших. Більш небезпечною є вторинна резистентність, набута здатність бактерій протистояти дії антибіотиків, які колись були ефективні проти них. Така резистентність може розвинути через мутації, що включають генетичні зміни, які призводять до інактивації препарату (наприклад, β -лактамаз), модифікації раніше важливих шляхів біосинтезу або зміни цільового сайту (конструкція клітинної стінки, біосинтез фолієвої кислоти, біосинтез білка). Вигнання препарату з клітини (ефлюкс) є іншим механізмом, який бактерії можуть використовувати, щоб уникнути дії антибіотиків. Ці генетичні зміни можуть пізніше поширюватися через латеральний перенос генів шляхом трансформації, трансдукції або кон'югації. На сьогодні особливо небезпечними є резистентні до ліків бактеріальні штами, відомі як патогени ESKAPE (ванкомицин-резистентні *Enterococci*, MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), які можуть спричиняти внутрішньолікарняні інфекції, які складно лікувати [5].

Антибіотики і пульмонологія

Винахід антибіотиків вагомо вплинув на лікування патології органів дихання і поділив історію респіраторної медицини на кілька етапів. Пневмонія і туберкульоз були основними причинами смерті від хвороб органів дихання до 20-го сторіччя. У 1900 році основними причинами смертності були пневмонія, туберкульоз, діарея та ентерит, які (разом із дифтерією) спричиняли третину

всіх смертей (40 % з них була серед дітей віком до 5 років) [28].

Наукові досягнення в мікробіології призвели до вражаючих успіхів в лікуванні завдяки впровадженню антибактеріальної терапії, виживаємість пацієнтів із пневмонією та туберкульозом підвищилася. В пульмонології відбулася зміна моделей захворювань від інфекційної патології до хвороб брудного повітря — хронічного обструктивного захворювання легень, астми та раку легень. Але історія рухається за спіраллю і натеper ми спостерігаємо тріумфальне повернення інфекцій у респіраторну медицину. Смертність від туберкульозу знову зросла через стійкість мікобактерій до ліків. Пневмонія теж не зникла безслідно, особливо для дедалі більшої кількості пацієнтів із ослабленим через лікування раку або трансплантації органів імунітетом. Внаслідок ВІЛ-інфекції з'явилися нові захворювання легень, висока смертність від захворювань органів дихання спостерігається внаслідок вірусних уражень (грип, важкий гострий респіраторний синдром і близькосхідний респіраторний синдром) [29]. Таким чином, пульмонологія, як і медицина загалом, проживає цикл від безнадійності перед смертельними інфекційними захворюваннями до вражаючих успіхів лікування, з декількома кроками назад через появу нових викликів, проте

це не є замкненим колом, а саме спіраллю з рухом у позитивному напрямку. Ера антибіотиків змінила картину глобальної захворюваності від епідемічно-інфекційної природи на неінфекційну (non-communicable diseases), серед яких найбільш поширеними є серцево-судинні захворювання, рак, хронічні респіраторні захворювання (такі як хронічне обструктивне захворювання легень та астма) та діабет [3].

Висновок

Відкриття антибактеріальних препаратів здійснили революцію у здатності контролювати бактеріальні захворювання, а їхня клінічна доступність призвела до різкого зниження захворюваності та смертності. Застосування антибіотиків є невід'ємною частиною сучасної медицини. Протягом останнього століття їх використання чинило сильний селективний тиск на мікроорганізми, що призводило до переважного виживання та поширення тих, хто має механізми стійкості до антибіотиків. Незважаючи на це, відкриття антибіотиків безсумнівно позитивно вплинуло на розвиток медицини загалом, і пульмонології зокрема. Ера антибіотиків позбавила людство від страшних епідемій чуми, дифтерії, холери, тифу тощо і на кілька десятирічків збільшила тривалість життя людей,

ЛІТЕРАТУРА

1. Sakai T, Morimoto Y. The History of Infectious Diseases and Medicine. *Pathogens*. 2022;11(10):1147. doi: 10.3390/pathogens11101147.
2. Hazel K. A Brief History of Infectious Diseases. Available at: <https://www.gideononline.com/blogs/infectious-diseases-history/>
3. Adedeji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med*. 2016;14(2):56–57. PMID: 28337088.
4. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
5. Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J Antibiot (Tokyo)*. 2018;71(2):153–184. doi: 10.1038/ja.2017.62.
6. Ebimioewe E, Ibemolagi A. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int J Appl Microbiol Biotechnol Res*. 2016;4:90–101.
7. Seifert R, Schirmer B. Problems associated with the use of the term «antibiotics». *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2021;394(11):2153–2166. doi: 10.1007/s00210-021-02144-9.
8. Kourkouta L, Tsaloglidou A, Koukourikos K, et al. A History of Antibiotics. *Sumerian Journal of Medical and Healthcare*. 2018;1(2):51–54.
9. Harrison F, Roberts AE, Gabriliska R, et al. A 1,000-Year-Old Antimicrobial Remedy with Antistaphylococcal Activity. *mBio*. 2015;6(4):e01129. doi: 10.1128/mBio.01129-15.
10. Lawson I. Bears in Eden, or, this is not the garden you're looking for: Margaret Cavendish, Robert Hooke and the limits of natural philosophy. *Br J Hist Sci*. 2015;48(4):583–605. doi: 10.1017/S0007087415000588.
11. Fisayo Olusegun. The Discovery of Bacteria: A Leeuwenhoek Story. Available at: <https://www.gideononline.com/blogs/leeuwenhoek-scientist-who-saw-animalcules/>
12. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):371–382. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.
13. Smith AC, Hussey MA. Gram Stain Protocols. American Society for Microbiology © 2016. Available at: <https://asm.org/getattachment/5c95a063-326b-4b2f-98ce-001de9a5ece3/gram-stain-protocol-2886.pdf>
14. Gaynes R. The Discovery of Penicillin — New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(5):849–853. doi: 10.3201/eid2305.161556.
15. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, et al. Salvarsan the first chemotherapeutic compound. *Chemistry in New Zealand*. 2005;69(1):24–27.
16. Painting With Penicillin: Alexander Fleming's Germ Art. Available at: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/painting-with-penicillin-alexander-flemings-germ-art-1761496/>
17. The history of penicillin. Available at: <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/exhibitions/antimicrobial/index/penicillin#Fleming%201929>
18. Chemistry vs. bacteria, # 23. Credit where credit's due? Available at: <https://www.biobasedpress.eu/2021/07/chemistry-vs-bacteria-23-credit-where-credits-due-industrial-production/>
19. Gramicidin D. DrugBank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00027>
20. 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>.
21. Daniel TM. Selman Abraham Waksman and the discovery of streptomycin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(2):120–122. PMID: 15732728.
22. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(2):45. doi: 10.3390/antibiotics8020045.

REFERENCES

1. Sakai T, Morimoto Y. The History of Infectious Diseases and Medicine. *Pathogens*. 2022;11(10):1147. doi: 10.3390/pathogens11101147.
2. Hazel K. A Brief History of Infectious Diseases. Available at: <https://www.gideononline.com/blogs/infectious-diseases-history/>
3. Adedeji WA. The treasure called antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med*. 2016;14(2):56–57. PMID: 28337088.
4. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol*. 2019;51:72–80. doi: 10.1016/j.mib.2019.10.008.
5. Nicolaou KC, Rigol S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. *J Antibiot (Tokyo)*. 2018;71(2):153–184. doi: 10.1038/ja.2017.62.
6. Ebimioewe E, Ibemolagi A. Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *Int J Appl Microbiol Biotechnol Res*. 2016;4:90–101.
7. Seifert R, Schirmer B. Problems associated with the use of the term «antibiotics». *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2021;394(11):2153–2166. doi: 10.1007/s00210-021-02144-9.
8. Kourkouta L, Tsaloglidou A, Koukourikos K, et al. A History of Antibiotics. *Sumerian Journal of Medical and Healthcare*. 2018;1(2):51–54.
9. Harrison F, Roberts AE, Gabriliska R, et al. A 1,000-Year-Old Antimicrobial Remedy with Antistaphylococcal Activity. *mBio*. 2015;6(4):e01129. doi: 10.1128/mBio.01129-15.
10. Lawson I. Bears in Eden, or, this is not the garden you're looking for: Margaret Cavendish, Robert Hooke and the limits of natural philosophy. *Br J Hist Sci*. 2015;48(4):583–605. doi: 10.1017/S0007087415000588.
11. Fisayo Olusegun. The Discovery of Bacteria: A Leeuwenhoek Story. Available at: <https://www.gideononline.com/blogs/leeuwenhoek-scientist-who-saw-animalcules/>
12. Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):371–382. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.010.
13. Smith AC, Hussey MA. Gram Stain Protocols. American Society for Microbiology © 2016. Available at: <https://asm.org/getattachment/5c95a063-326b-4b2f-98ce-001de9a5ece3/gram-stain-protocol-2886.pdf>
14. Gaynes R. The Discovery of Penicillin — New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(5):849–853. doi: 10.3201/eid2305.161556.
15. Lloyd NC, Morgan HW, Nicholson BK, et al. Salvarsan the first chemotherapeutic compound. *Chemistry in New Zealand*. 2005;69(1):24–27.
16. Painting With Penicillin: Alexander Fleming's Germ Art. Available at: <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/painting-with-penicillin-alexander-flemings-germ-art-1761496/>
17. The history of penicillin. Available at: <https://www.whatisbiotechnology.org/index.php/exhibitions/antimicrobial/index/penicillin#Fleming%201929>
18. Chemistry vs. bacteria, # 23. Credit where credit's due? Available at: <https://www.biobasedpress.eu/2021/07/chemistry-vs-bacteria-23-credit-where-credits-due-industrial-production/>
19. Gramicidin D. DrugBank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00027>
20. 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>.
21. Daniel TM. Selman Abraham Waksman and the discovery of streptomycin. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(2):120–122. PMID: 15732728.
22. Ribeiro da Cunha B, Fonseca LP, Calado CRC. Antibiotic Discovery: Where Have We Come from, Where Do We Go? *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(2):45. doi: 10.3390/antibiotics8020045.

23. Yang LP, Keam SJ. Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs*. 2008;68(6):855–873. doi: 10.2165/00003495-200868060-00008.
24. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):2967–2983. doi: 10.1111/bph.13936.
25. Gurk-Turner C. Quinupristin/dalfopristin: the first available macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotic. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(1):83–86. doi: 10.1080/08998280.2000.11927646.
26. Munoz-Davila MJ. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2014;3(1):39–48. doi: 10.3390/antibiotics3010039.
27. Grobbelaar M, Louw GE, Sampson SL, et al. Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. *Infect Genet Evol*. 2019;74:103937. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103937.
28. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
29. Geddes D. The history of respiratory disease management. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(4):239–243. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.01.007.
23. Yang LP, Keam SJ. Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections. *Drugs*. 2008;68(6):855–873. doi: 10.2165/00003495-200868060-00008.
24. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):2967–2983. doi: 10.1111/bph.13936.
25. Gurk-Turner C. Quinupristin/dalfopristin: the first available macrolide-lincosamide-streptogramin antibiotic. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(1):83–86. doi: 10.1080/08998280.2000.11927646.
26. Munoz-Davila MJ. Role of Old Antibiotics in the Era of Antibiotic Resistance. Highlighted Nitrofurantoin for the Treatment of Lower Urinary Tract Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2014;3(1):39–48. doi: 10.3390/antibiotics3010039.
27. Grobbelaar M, Louw GE, Sampson SL, et al. Evolution of rifampicin treatment for tuberculosis. *Infect Genet Evol*. 2019;74:103937. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103937.
28. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4829a1.htm>
29. Geddes D. The history of respiratory disease management. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(4):239–243. doi: 10.1016/j.mpmed.2020.01.007.