

41. Simonet M., Berche P. In vivo immunosuppression induced by a virulent strain of *Yersinia pseudotuberculosis*. Ann. Inst. Pasteur Microbiol. 1986, 137 (2): 207-210.
42. Schmidt S.V., Schultze J.L. New Insights into IDO Biology in Bacterial and Viral Infections. Front Immunol. 2014, 5: 384.
43. Schweer J., Kulkarni D., Kochut A. et al. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis* (CNFY) enhances inflammation and Yop delivery during infection by activation of Rho GTPases. PLoS Pathog. 2013, 9 (11): e1003746.
44. Spinner J.L., Winfree S., Shannon J.G. et al. *Yersinia pestis* survival and replication within human neutrophils phagosomes and uptake of infected neutrophils by macrophages. J. Leukocyte Biology. 2014, 95 (3). Doi: 10.1189/jlb.1112551.
45. Tarchouna M., Ferjani A., Ben-Selma W., Boukadida J. Distribution of uropathogenic virulence genes in *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. Int. J. Infect. Dis. 2013, 17(6): e450-3.
46. Thorslund S.E., Ermert D., Fahlgren A. et al. Role of YopK in *Yersinia pseudotuberculosis* resistance against polymorphonuclear leukocyte defense. Infect. Immun. 2013, 81: 11-22.

Поступила 08.05.18

Контактная информация: Сомова Л.М., д.м.н., проф.,
690087, Владивосток, ул. Сельская, 1, р.т. (423)244-24-44

ИСТОРИЯ НАУКИ

© Л.П.БЛИНКОВА, 2019

Л.П.Блинкова

З.В. ЕРМОЛЬЕВА — ВЫДАЮЩИЙСЯ МИКРОБИОЛОГ, СОЗДАТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПЕНИЦИЛЛИНА И ДРУГИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Журн. микробиол., 2019, № 2, С. 119—124

*К 120-летию со дня рождения
З.В. Ермольевой и 90-летию открытия
пенициллина*

З.В. Ермольева родилась 2(15) октября 1897 г. (по неточным данным в 1898 г.) на территории Польши, в то время входившей в состав Российской империи, где ее отец — казак из дворянского сословия служил в пограничных войсках. Детство прошло в местечке Фролово Волгоградской обл. [4].

Целеустремленность Зинаиды, одаренность и организационный талант помогли ей окончить в 1921 г. медицинский факультет Северо-Кавказского университета, поработать там ассистентом и зав. отделением в Северокавказском Бактериологическом институте. Ее учителя — В.А. Барыкин и П.Ф. Здродовский. Она твердо решила стать микробиологом и еще студенткой начала проводить эксперименты. Заинтересовалась холерой, которая была темой научных изысканий В.А. Барыкина [4].

В 1922 г. в Ростове-на-Дону началась эпидемия холеры. В связи с этим, З.В. Ермольева провела исследования холероподобного вибриона для установления его возможной роли в этиологии холеры [1, 4]. Потрясает мужество и решительность 24-летней З.В. Ермольевой, которая приняла 1,5 млрд культуры холероподобного вибриона. Через 24 часа у нее была классическая холера, которую она все-таки победила. Кроме того, выделила от больного светящийся вибрион, впоследствии названный в ее честь. На основании совокупных данных, Зинаида Виссарионовна предложила метод дифференциальной диагностики холерных и холероподобных вибрионов [1, 4].

В 20-х годах ею были опубликованы результаты о диастатическом ферменте холерных и холероподобных микробов, о желчи, влияющей на биохимическую и биологическую изменчивость вибрионов, об уровне их хлороустойчивости (это явилось основой санитарных норм по всей стране для инактивации возбудителей холеры в водопроводной воде) [1, 4]. Все эти данные свидетельствовали, что в нашей науке появился талантливый ученый с огромным творческим потенциалом.

Профессор В.А. Барыкин настойчиво предлагал З.В. Ермольевой переехать в Москву, где возможность заниматься наукой была больше. В Москве с 1925 г. она возглавила отдел биохимии микробов в Биохимическом институте Наркомздрава РСФСР. В 1934 г. ее отдел вошел в состав Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ).

Известность З.В. Ермольевой стала международной после публикации ее статей в авторитетных научных журналах Европы.

В этот период З.В. Ермольева заинтересовалась новым, малоисследованным направлением в микробиологии и биохимии — токсинами микробов. Ею изучалось влияние аминокислот на образование столбнячного токсина, токсигенность дифтерийной палочки, взаимное воздействие микробов при их совместном выращивании, свойства аминов как антигенов. Она хотела получить эффективные вакцины против кишечных инфекций. Для получения новой информации по этому вопросу и представления своих данных З.В. Ермольева ездила в заграничные командировки (во Францию, Германию). В 1927 г. Ермольева побывала на конгрессе в Берлине вместе с Л.А. Зильбером и биохимиком В.А. Энгельгардтом.

В 1928 она стала женой Льва Зильбера. В течение нескольких месяцев они поработали вместе в Парижском Институте им. Л. Пастера, а также с немецкими учеными в Институте им. Р. Коха.

К 1930 г. их семья распалась. Несмотря на огромную опасность для себя, З.В. Ермольева со 2 мужем, сотрудником Института им. И.И. Мечникова эпидемиологом главным санитарным инспектором СССР А.А. Захаровым, а также с другими известными в стране деятелями науки и культуры, неоднократно добивалась освобождения из заключения Л.А. Зильбера. Благодаря З.В. Ермольевой вирусная теория рака Л.А. Зильбера уцелела: из тюрьмы она вынесла её на скомканном клочке папиросной бумаги. После ареста А.А. Захарова в 1938 г. и его смерти в тюремной больнице в 1940 г. З.В. Ермольева в брак не вступала. Смыслом ее жизни оставалась только наука и создание антибактериальных препаратов.

Поскольку холера оставалась грозным заболеванием в 30—40 гг., З.В. Ермольева разработала промышленный препарат на основе холерных фагов. В 1939-1941 гг. в Афганистане и Иране около наших пограничных районов распространилась холера. В Среднюю Азию в г. Термез направили З.В. Ермольеву и врачей для предотвращения эпидемии в СССР. Они поили фагами пограничников и местное население, защитив их от холеры. Разработку поливалентного бактериофагового препарата З.В. Ермольева продолжила в Ташкентском ИВС. В препарат она включила 19 видов фагов, активных в отношении возбудителей холеры, брюшного тифа и дифтерии — инфекций, наиболее значимых в то время.

Яркий талант ученого, врача, организатора у З.В. Ермольевой особенно проявился в годы Великой Отечественной войны [2, 4, 6]. В 1942 г. в осажденный Сталинград были направлены ведущие ученые и эпидемиологи, т.к. начавшаяся в

июле в немецких войсках холера могла перейти на жителей Сталинграда и на наши войска. З.В. Ермольеву наделили чрезвычайными полномочиями. В Сталинград повезли все имевшиеся запасы холерного фага. Но во время бомбежки эшелона препарат был уничтожен. Единственным выходом было организовать выпуск фага в обороняющемся Сталинграде.

В подвале полуразрушенного дома развернулось производство фага. Трудно представить, какие усилия должны были приложить З.В. Ермольева и ее помощники, чтобы иметь стерильный фаг. Для получения максимально специфичных фагов наши разведчики приносили умерших от холеры немцев, от которых микробиологи выделяли холерные штаммы.

Даже в этих условиях З.В. Ермольева создала новый метод экспресс-диагностики холеры с групповым посевом и предварительным ответом через 5-6 часов, что увеличивало число проведенных анализов в 5-10 раз.

За этот подвиг правительство наградило в октябре 1943 г. З.В. Ермольеву Орденом Ленина, а затем в том же году вместе с коллегой из ВИЭМ Лидией Якобсон наградило Сталинской премией 1 степени «За разработку нового метода быстрой диагностики и фагопрофилактики инфекционной болезни».

Полученная премия была передана в Фонд Оборона на постройку боевого самолета. Однако фаги были слабыми средствами при смертельно опасных гангренах, постоперационных нагноениях ран, сепсисах и т.д., приводя к высокой смертности. Необходимы были мощные антибактериальные препараты. З.В. Ермольева поняла это еще в 1929 г. и начала со своей группой изучать свойства лизоцима [4], искать новые источники его выделения (кроме яичного белка) среди растительного сырья. Через год З.В. Ермольева рекомендовала лизоцим для лечения заболеваний глаз и носоглотки, для пищевой промышленности как консервант, в сельскохозяйственной отрасли для обработки льна. Но кристаллический лизоцим она создала только в 1970 г., и он стал применяться в хирургии, офтальмологии, педиатрии. За эти разработки в 1935 г. она получила докторскую степень, а в 1939 г. стала профессором. Вот так в нашей стране появился лизоцим, о котором в 1909 г. сообщил наш микробиолог П.Н. Лашенков, а в 1922 г. — Александр Флеминг, который ввел термин «лизоцим».

Выдающимся научно-практическим достижением З.В. Ермольевой стало создание отечественного антибиотика пенициллин [2, 4].

В 1928 г., т.е. 90 лет назад, Александр Флеминг заметил, что зеленая плесень *Penicillium notatum*, случайно выросшая на несброшенных чашках со стафилококком, мощно ингибировала рост кокка. Гриб выделял в среду вещество (он назвал его пенициллином) с антибактериальным действием против стафилококков, стрептококков, коринебактерий и др. Свои наблюдения А. Флеминг изложил 13 сентября 1929 г. на заседании Медицинского исследовательского клуба при Лондонском университете. Вещество оказалось нестойким, и после 3-кратных попыток выделения пенициллина из среды биохимики не смогли решить эту проблему.

В 1938 г. этой работой занялись профессор Оксфордского университета микробиолог и врач Говард Флори и биохимик Эрнст Чейн с группой в 20 человек.

В военное время в Англии было трудно начать масштабные работы по созданию промышленного пенициллина. Поэтому в 1941 г. Оксфордская группа, кроме Чейна, переехала в США под денежное покровительство крупнейших фармфирм. С 1943 г. работа была засекречена.

В 1941 г. в нашей стране уже знали, что в Англии из какого-то вида гриба *Penicillium* создается очень активный в отношении многих микроорганизмов препарат. З.В. Ермольева в это же период вместе со своей сотрудницей Тамарой Иосифовной Балезиной провели целевой скрининг среди более чем 90 образцов плесени и выделили продуцент пенициллина *Penicillium crustosum* [2,4].

В 1943 г. после разрешения Фармкомитета на клиническое применение пенициллина З.В. Ермольева и коллеги испытали неочищенный, приготовленный из отечественного сырья пенициллин на 1200 раненых.

В январе 1944 г. в Москву в составе делегации приехал Г. Флори для сравнения активности своего продуцента пенициллина и нашего. Отечественный штамм оказался активнее (28 единиц в 1 мл против 20 соответственно). Следует отметить, что несколько позднее к весне 1944 года американцы имели миллиарды единиц пенициллина. Им удалось выделить новый продуцент пенициллина *Penicillium chrysogenum*, который был в 400 раз активнее прежнего.

В 1945 г. они получили 15 тонн высокоактивного фармакопейного пенициллина, а А. Флеминг, Г. Флори и Э. Чейн получили Нобелевскую премию за открытие и получение пенициллина.

Приехавший Г. Флори предложил проверить клиническую эффективность препаратов. Сравнительное лечение пенициллином проводили в Яузской больнице в 2 группах раненых с сепсисом одинаковой степени тяжести. Хотя наш пенициллин использовали в меньших по активности дозах, т.к. он был менее очищенным, эффект был одинаков с очищенным американским препаратом. Г. Флори понравилась доброжелательная соревновательность и атмосфера работы.

Для клинического доказательства эффективности нашего пенициллина в сентябре 1944 г. З.В. Ермольева и бригада специалистов во главе с главным хирургом нашей Армии Н.Н. Бурденко выехали на 1 Прибалтийский фронт с базой в Даугавпилсе и находились там почти полгода. Здесь располагались около 30 госпиталей.

В целом, пенициллин на разных фронтах спас тысячи жизней. Если пенициллин вводили не позднее 2 часов после ранения осложнения отсутствовали, а бойцы с сепсисом выживали.

В целом Н.Н. Бурденко и специалисты оценили пенициллин-крустозин как очень эффективное антибактериальное средство, устранившее монополию зарубежного пенициллина. В 1944 г. поверхностным методом по утвержденному 1 регламенту стали налаживать производство антибиотика, прежде всего в Москве [2]. Масштаб выпуска не отвечал имеющимся потребностям. Официальная инструкция на применение появилась только в 1945 г.

Препарат был недостаточно очищенным, требовал повышения и стабилизации активности, промышленных условий получения. Большое значение для свойств пенициллина имела организованная в 1945 г. во Всесоюзном химико-фармацевтическом институте (ВНИХФИ) лаборатория пенициллина. Совершенствованием производства пенициллина занимались уже другие группы ученых и технологов. Культивировали продуцент в созданном стерилизуемом аппарате для глубинного выращивания с аэрацией. Получили направленный синтез пенициллина после добавления в питательную среду некоторых факторов-предшественников (0,1% фенилацетамид, фенилуксусная кислота). Это повысило выход целевого продукта с 10-15% до 50-70%.

Наш пенициллин после лиофильной сушки (разработанной для препарата сотрудниками Петра Капицы) выглядел пока еще как желтоватый аморфный порошок с достаточной активностью и низкой частотой побочных реакций. Американский очищенный препарат имел вид белого кристаллического порошка.

В декабре 1950 г. ряд ученых и инженеров получили Сталинскую премию 2 степени за разработку и внедрение промышленного метода получения пенициллина. К огромному сожалению, среди них не было З.В. Ермольевой, чья основополагающая роль в создании этого препарата неопределима.

После создания пенициллина З.В. Ермольева занималась конструированием и изучением новых лекарств [3, 4, 5]. Некоторые свойства этих препаратов забыты и о них интересно вспомнить, возможно, возобновить их изучение. В 1951 г. ею был создан антибиотик экмолин трипротаминного ряда, полученный из молок рыб, который задерживал развитие вируса гриппа А. Вместе с М.М. Маевским в эксперименте был испытан препарат актиноксантин, приводивший к деструкции онкологической опухоли и даже её исчезновению. Например, при испытании этого препарата на клетках асцитного рака Эрлиха эффективная доза — 1γ/мл. Изучение опухолей у

крыс с саркомой показало более обширные очаги распада опухоли в опыте, чем в контроле. Ученые обратили внимание на несовпадение антибактериального и противоопухолевого действия.

В период активного применения пенициллина, стрептомицина, биомицина и т.д. появились данные об осложнениях (токсических, аллергических и др.), появлении резистентных к антибактериальным препаратам бактерий, а также их фильтрующихся форм и кандидозах. Эти вопросы З.В. Ермольева вместе с другими учеными не только изучала, но и искала пути их преодоления. Она была озабочена токсическим действием пенициллина на мозг при местном эндолюмбальном введении, а также токсическим влиянием стрептомицина на черепно-мозговые нервы и побочным действием биомицина на пищеварительную систему.

Для преодоления антибиотикорезистентности З.В. Ермольева рекомендовала применять либо совмещенные препараты, либо их сочетанное применение (с другими химиотерапевтическими средствами, гормонами, кортизонами, витаминами). Так, созданный в ее коллективе экмоновоциллин рекомендовали применять против спирохет, стафилококков, анаэробных микробов. Совмещение пенициллина и стрептомицина, по ее данным, при лечении пневмонии у детей давало синергидный эффект; при комбинации пенициллина с экмолином почти не возникали резистентные формы у возбудителя пневмонии.

Получение полусинтетических форм антибиотиков оказалось действенным способом борьбы с антибиотикорезистентностью.

В отношении аллергических реакций З.В. Ермольева рекомендовала использовать антигистаминные препараты, а пенициллин сочетать с экмолином, т.к. он обладал антигистаминным действием. Было рекомендовано последовательно вводить пенициллин и биомицин при их сочетании, т.к. они являются антагонистами. В 1959 г. в одном из докладов З.В. Ермольева обратила внимание на возникающие дисбактериозы после применения биомицина и сопутствующие кандидозы после использования *per os*. Но внутримышечное применение терапевтических доз биомицина (100 мг/сут) задерживало дисбактериоз у мышей, обезьян и людей.

Одна из основных рекомендаций З.В. Ермольевой для борьбы с инфекциями со сниженным процентом побочных явлений — создавать новые формы препаратов. Так, появились производные пенициллина — новоциллин, экмоновоциллин, которые были очень эффективны при сифилисе. В конце 50-х годов медицинская промышленность начала выпускать новокаиновую соль пенициллина пролонгированного действия.

Препарат длительного действия, названный бициллином, в дозе 300 тыс. Ед. сохраняется в организме до 7 сут., а при дозе 600 тыс. Ед. до 10 сут. Бициллин было рекомендовано вводить с новокаиновой или калиевой солью. Эту форму пенициллина в литературе назвали панпенициллином, или бициллином 2-3.

На пороге 60-х годов З.В. Ермольева сообщила о создании у нас новых препаратов — тетрациклиновых соединений. Препараты оказались эффективными при сыпном тифе, бруцеллёзе, пневмонии, стафилококковом эндокардите (когда не действуют пенициллин и стрептомицин), при амёбиазе, трахоме. З.В. Ермольева сообщала, что при бруцеллёзе течение инфекции облегчают препараты левомецетина, биомицина, тетрациклина в сочетании со специфичной бруцеллёзной вакциной. З.В. Ермольева в конце 50-х годов писала о том, что туляремия может быть излечена стрептомицином, а при экспериментальной чуме наиболее эффективен стрептомицин с экмолином (по выводам Л.Н. Макаровской) и др. [5].

З.В. Ермольева обращала внимание на способ введения препаратов. Так, резко снижалось число осложнений при скарлатине, если пенициллин с экмолином принимали внутрь, а один экмолин внутримышечно. Вместе с сотрудниками предложила микстуру биомицина с экмолином и сахарным сиропом для лечения носителей дифтерийной палочки, острых катаров верхних дыхательных путей, скарлатины. При лечении перитонитов рекомендовано введение биомицина с но-

вокаином внутривенно. По данным врачей клиники хирургии 1 Медицинского института им. И.М. Сеченова, сотрудничавшими с З.В. Ермольевой, при бронхоэктатической болезни выраженный терапевтический эффект в 120 случаях получен при внутримышечном введении биомицина (как правило, с новокаином) вместо введения пероса, т.к. биомицин вызывал рвоту.

При жизни З.В. Ермольевой в 1955 г. был открыт продуцент цефалоспоринов С, а в начале 60-х годов начали работать над созданием полусинтетических цефалоспоринов. На основе беталактамов и фторхинолонов создали хинолактамы, обладающие меньшей скоростью формирования резистентности к ним и лучшими фармакологическими показателями.

Тогда же созданы препараты, сочетающие антимикробное действие с иммуномодулирующей активностью, например, цефодизим, стимулирующий фагоцитоз в популяции В- и Т-лимфоцитов.

Следует отметить, что З.В. Ермольева была первой в нашей стране, применившей в 1960 г. интерферон как противовирусное средство, а в 1962 г. — при тяжелых формах гриппа.

З.В. Ермольева также обращала внимание на использование антибиотиков в сельскохозяйственной практике: биомицин в корме норок способствовал увеличению их веса и качества шкурки. Пенициллин в маленькой дозе увеличивал рост и вес цыплят на 15-20%. Она считала, что в малых количествах антибиотики могут быть факторами роста.

З.В. Ермольева заслужила глубочайшее уважение и признание ее выдающихся заслуг не только в нашем Отечестве, но и за рубежом. Она имела многочисленные награды и почетные звания. З.В. Ермольева была нашим представителем в ВОЗ. С 1956 г. до конца жизни возглавляла Комитет по антибиотикам; являлась членом редколлегии международного «Журнала антибиотиков» в Токио, главным редактором нашего журнала «Антибиотики», членом ряда научных обществ, членом Комитета Советских женщин, членом президиума Общества СССР-Канада, участвовала в работе Комитета защиты мира.

Она имела 535 научных публикаций (в том числе, 6 монографий). Среди ее учеников 34 доктора наук и более 146 кандидатов наук [4].

С 1945 по 1947 гг. З.В. Ермольева была директором Института профилактики инфекций. В 1947 г. на базе этого института создали Всесоюзный НИИ пенициллина, позднее переименованный во ВНИИ антибиотиков, где она возглавляла отдел экспериментальной терапии. В 1945 г. ее избрали членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1963 г. академиком АМН СССР. С 1952 г. одновременно до конца своей жизни З.В. Ермольева возглавляла кафедру микробиологии и лабораторию новых антибиотиков Центрального института усовершенствования врачей, которая отныне носит ее имя [4].

З.В. Ермольева скончалась 2 декабря 1974 г., похоронена в Москве, на кладбище в Кузьминках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермольева З.В. Холера. М., Медгиз, 1942.
2. Ермольева З.В. Пенициллин. М., Медгиз, 1946.
3. Ермольева З.В. Стрептомицин. М., Медгиз, 1956.
4. Жизнь в науке (к 75-летию со дня рождения З.В. Ермольевой). Журн. микробиол. 1973, 12: 127-128.
5. Ломов Ю.М., Макаровская Л.Н., Подосинникова А.С., Воронежская Л.Г., Попова Г.О., Шербанюк А.И. Роль З.В. Ермольевой в исследованиях по особо опасным инфекциям. Антибиотики и химиотерапия, 1998, 5: 16-17.
6. Медведева Л.М. Памяти З.В. Ермольевой посвящается. Вестник ВолгГМУ, 2014, 4(52): 131-132.

Поступила 31.05.18