

## ПЕНИЦИЛЛИНУ 70

70-Летний юбилей открытия пенициллина лауреатом Нобелевской премии Александром Флемингом (Sir Alexander Fleming), а также разработки самой концепции антибиотикотерапии, подразумевающей использование в лечебных целях метаболитов, вырабатываемых микроорганизмами с целью межвидовой борьбы за выживание, ознаменовали начало эры антибиотиков, роль которых в усилении эффективности лечения инфекционных и онкологических заболеваний трудно переоценить. Пенициллин в аптеках появился только спустя 15 лет после его открытия, благодаря исследованиям, проведенным фармацевтическими компаниями США в рамках гигантского объединенного проекта. Их результатом явилось создание оригинальной технологии, базирующейся на применении таких новаторских процессов, как глубинная ферментация, лиофильная сушка, направленная структурная биотрансформация боковой цепи антибиотика и др. Это позволило существенно повысить рентабельность производства пенициллина и сделать препарат доступным для широкого потребления.

Расшифровка структуры пенициллина на основе рентгеноструктурного анализа позволила обосновать механизмы его антибактериального действия, а также инактивации резистентными микроорганизмами. В первом случае имеет место необратимое ингибирование транспептидазы в результате образования сложноэфирной ковалентной связи между  $\beta$ -лактамного карбонилем пенициллина и гидроксильной группой серина в активном центре фермента, во втором резистентные микроорганизмы продуцируют специальный фермент  $\beta$ -лактамазу, катализирующую гидролиз  $\beta$ -лактамного цикла антибиотика. Понимание этих процессов позволило в 50—60-х годах реализовать эффективную стратегию получения структурных аналогов пенициллина с модифицированной боковой цепью, так называемых полусинтетических пенициллинов, не обладающих субстратной специфичностью по отношению к  $\beta$ -лактамазе и благодаря этому способных эффективно подавлять резистентную патогенную микрофлору. Целенаправленное изменение структуры боковой цепи привело также к открытию многочисленных полусинтетических пенициллинов с фармакологическими характеристиками, включающими более широкий спектр антибактериального действия, устойчивость в кислой среде желудка и следовательно пероральную устойчивость, лучшую всасываемость в кровоток и через стенки желудка и т. д.

Разработанная стратегия оказалась чрезвычайно плодотворной в случае родственного пенициллину антибиотика цефалоспорина. В 60—80-е годы в результате модификации различных фрагментов его молекулы было создано около 40 высокоэффективных препаратов. В рамках этих исследований была открыта оригинальная перегруппировка сульфоксида пенициллина в дезацетоксицефалоспорин, обеспечивающая возможность использования бензилпенициллина в качестве исходного сырья для получения лекарственных цефалоспоринов.

В 80-х годах семейство  $\beta$ -лактамных антибиотиков пополнили карбапенем, пенем, клавулановая кислота, монобактам,  $\gamma$ -лактам и их структурные аналоги, как природного, так и чисто синтетического происхождения. Биологические свойства  $\beta$ -лактамных антибиотиков не ограничиваются антибактериальной активностью. В последнее десятилетие среди их аналогов обнаружены специфические ингибиторы эластазы, обуславливающие противовоспалительную активность. В этот же период значительно возрос интерес к химии стереозамещенных азетидинов-2,

синтезируемых с целью последующего включения в состав биологически активных веществ в виде хиральных  $\beta$ -аминокислотных блоков.

Приведенные данные свидетельствуют о неисчерпаемом фармакологическом потенциале, содержащемся в довольно простой, по сравнению с большинством антибиотиков, молекуле пенициллина и родственных ему  $\beta$ -лактамных антибиотиков, а также высокой интенсивности исследований по разработке методологических приемов их превращения в новые высокоэффективные препараты.

И хотя направленное изменение биологических свойств методом структурной трансформации является универсальным для всех типов антибиотиков, именно в случае  $\beta$ -лактамсодержащих соединений этот прием оказался наиболее плодотворным. Объяснение этого феномена, очевидно, следует искать в несопоставимо большем интеллектуальном потенциале, затраченном на их всестороннее исследование, синтетическая часть которого имеет непосредственное отношение к тематике издаваемого нами журнала. В этой связи мы сочли целесообразным посвятить специальный номер этому важному событию и включить в него работы, отражающие некоторые аспекты химии гетероциклических антибиотиков.

Поскольку редакция получила значительно больше материалов, чем ожидалось, было решено опубликовать статьи в двух номерах нашего журнала, разделив их на две группы: первая посвящена  $\beta$ -лактамным антибиотикам, вторая — другим гетероциклическим антибиотикам.

Э. Лукевиц  
Главный редактор ХГС

Г. Вейнберг  
Руководитель группы антибиотиков  
Латвийского института органического синтеза