



Вклад советских военных ученых в разработку промышленных технологий производства первых отечественных антибиотиков (пенициллина и стрептомицина)

С.Н. Чигринов, А.В. Миронин, В.Д. Сойбанов, В.В. Тетерин, А.С. Туманов

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт»
Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), 610000,
Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119
e-mail: 23527@mil.ru

Поступила 25.10.2022 г. Исправленный вариант 10.12.2022 г. Принята к публикации 23.12.2022 г.

В отечественной литературе заслуги в промышленном производстве пенициллина и стрептомицина обычно признаются за представителями гражданских институтов и предприятий, тогда как ключевая роль, сыгранная военными учеными в решении этой задачи, остается в тени. *Цель работы* – обобщение имеющихся фактов о роли отечественных военных ученых в создании технологии получения первых в СССР антибиотиков. *Материалы и методы исследования.* Анализировались открытые зарубежные и отечественные источники по рассматриваемой проблеме, в том числе архивные документы 48 ЦНИИ МО РФ. *Результаты исследования и выводы.* В начале 1942 г. разработку проблемы, связанной с получением пенициллина, в Советском Союзе возглавила академик АМН СССР З.В. Ермольева. На первом этапе исследований была применена технология получения пенициллина, основанная на использовании поверхностного способа выращивания культур гриба-продуцента антибиотика в матрацах. Такой способ не мог обеспечить потребности страны в препарате. Решить задачу массового производства пенициллина и стрептомицина в начале 1944 г. советское правительство поручило НИИ эпидемиологии и гигиены Красной Армии (НИИЭГ), расположенному в г. Кирове (в настоящее время – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» МО РФ). В 1944–1945 гг. впервые в СССР военными специалистами НИИЭГ была разработана технология промышленного производства пенициллина глубинным способом с аэрацией, созданная ими для производства вакцин еще в 1935 г. Глубинное выращивание проводили в аппаратах-культиваторах конструкции инженер-подполковника А.В. Крутякова. В ходе работы из большого количества исследованных штаммов был отобран штамм плесневого гриба (*Penicillium chrysogenum* 23248), использование которого обеспечило наибольшие выходы пенициллина, подобраны наиболее эффективные условия культивирования. Опыт, приобретенный военными специалистами в ходе разработки технологии глубинного производства пенициллина, послужил основой создания в НИИЭГ в 1946–1947 гг. способа получения отечественного стрептомицина из своего штамма *Streptomyces griseus* и на оригинальных дешевых отечественных средах. В 1947 г. сотрудник НИИЭГ подполковник мед. службы Н.И. Николаев и врачи Д.Д. Федоринов и В.И. Горохов первыми в мире с успехом применили стрептомицин НИИЭГ для лечения больных с легочной чумой во время эпидемии чумы в Маньчжурии. В конце 1940-х гг. технологии получения пенициллина и стрептомицина и соответствующая документация были переданы в гражданское здравоохранение для промышленного освоения. Роль военных ученых в ее создании была забыта.

Ключевые слова: антибиотики; военные ученые; микромицеты; НИИЭГ; пенициллин; промышленная технология; стрептомицин.

Библиографическое описание: Чигринов С.Н., Миронин А.В., Сойбанов В.Д., Тетерин В.В., Туманов А.С. Вклад советских военных ученых в разработку промышленных технологий производства первых отечественных антибиотиков (пенициллина и стрептомицина) // Вестник войск РХБ защиты. 2023. Т. 7. № 1. С. 82–92. EDN: zjceua <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2022-7-1-82-92>

Многолетняя история научной деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (48 ЦНИИ МО РФ), в частности, его филиала, расположенного в г. Киров (далее – филиал 48 ЦНИИ), тесно связана с разработкой средств и методов защиты от возбудителей бактериальной природы, в том числе особо опасных инфекционных заболеваний. Именно здесь были впервые разработаны технологии промышленного производства первых отечественных антибиотиков [1]. Тем не менее, в настоящее время информация о роли отечественных военных ученых в разработке технологий промышленного производства антибиотиков разобщена, представлена отдельными короткими историческими очерками и требует обобщения.

Цель работы – обобщение имеющихся фактов о роли отечественных военных ученых в создании технологии получения первых в СССР антибиотиков.

Для ее достижения анализировались открытые зарубежные и отечественные источники по рассматриваемой проблеме, в том числе архивные документы 48 ЦНИИ МО РФ.

Исторические аспекты использования антибиотиков. В истории применения и изучения антибиотиков есть много моментов, сближающих ее с работой по созданию ядерного оружия (политические хитросплетения, сложные отношения с союзниками по антигитлеровской коалиции, детективные и разведывательные элементы), а также существованием легенд вокруг определенных личностей [2–5].

Первые упоминания о веществах, которые мы сегодня считаем антибактериальными, датируются V в. до н.э. (Китай), где створожившееся молоко применялось для обеззараживания поверхности кожи. В средневековье подобная молочная сыворотка уже применялась для лечения инфекционных заболеваний кожных покровов [6–7].

Начало эры антибиотиков было положено внедрением в лечебную практику пенициллина, точнее бензилпенициллина. До настоящего времени в отечественных и зарубежных средствах массовой информации периодически поднимают вопрос об истории его открытия с точки зрения приоритета медицины той или иной страны [8].

Антибактериальный и лечебный эффект зеленой плесени был впервые обнаружен в начале 1870-х гг. приват-доцентом Императорской медико-хирургической академии А.Г. Полотебновым (1838–1907), а первые научные данные об антибактериальной активности микромицетов рода *Penicillium* были опубликованы в

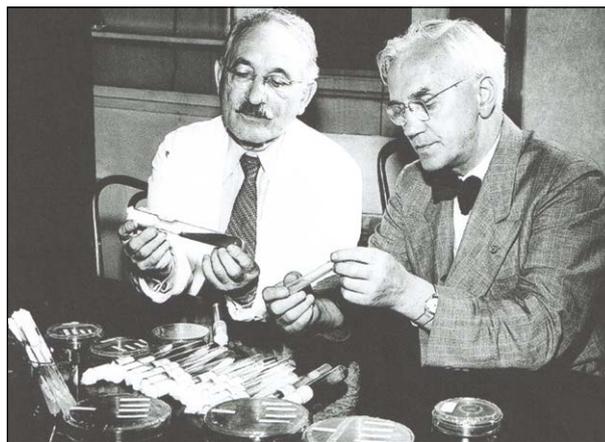


Рисунок 1 – З.А. Ваксман и А. Флеминг – первооткрыватели стрептомицина и пенициллина

(URL: <https://www.benefitspro.com/2016/05/24/will-the-401k-mep-become-the-penicillin-of-retirement/?slret urn=20221017024445>;

дата обращения: 16.11.2022)

1871–1872 гг. русскими врачами В.А. Манассеиным (1841–1901) и А.Г. Полотебновым, которые, будучи в научной командировке в Вене (1868–1870 гг.), совместно работали в микологической лаборатории Д. Визнера (D. Weesner) и изучали микроскопические грибки рода *Penicillium* (главным образом *P. glaucum* и *P. crustaceum*), описали их культурально-морфологические и другие основные свойства, в том числе – противобактериальные [9, 10].

Луи Пастер (Louis Pasteur, 1822–1895) в 1877 г. отметил, что рост колоний болезнетворных бактерий можно ограничить путем введения в культуру других бактерий. Ученый показал, что возбудитель сибирской язвы не вызывает заболевание при введении в организм совместно с сапрофитами [11].

Открытие стрептомицина и пенициллина. В сентябре 1928 г. британский микробиолог Александр Флеминг (Alexander Fleming, 1881–1895) сделал эпохальное открытие антибактериальных свойств микромицета, идентифицированного позднее как *P. notatum*, назвав выделяемое микромицетом вещество пенициллином, отмечая, что «...это может быть эффективный антисептик для подавления чувствительных к пенициллину микробов...» [11]. Статья о пенициллине вышла в *British Journal of Experimental Pathology* в 1929 г., но внимания не привлекла. В этом же году он обнаружил, что осуществлять работу с пенициллином сложно, его выработка чрезвычайно трудоемка и выделить его в чистом виде невозможно. К тому же экстракт плесени оказался нестойким, быстро выводился из тканей, и создать нужную концентрацию для полного уничтожения бактерий не получа-



Рисунок 2 – З.В. Ермольева
(URL: <https://iz.ru/943511/aleksandr-bulanov/panatceia-dlia-fronta-kak-biokhimiki-pomogli-vyzhit-na-voine>; дата обращения: 16.11.2022)



Рисунок 3 – Ампулы с лиофильно высушенным препаратом «пенициллином-крустозином ВИЭМ»
(URL: <https://iz.ru/943511/aleksandr-bulanov/panatceia-dlia-fronta-kak-biokhimiki-pomogli-vyzhit-na-voine>; дата обращения: 16.11.2022)

лось [12]. Продолжение истории открытия пенициллина связано с именами других исследователей так называемой «Оксфордской группы»: профессора Говарда Уолтера Флори (Howard Walter Florey, 1898–1968), заведующего кафедрой патологии в Оксфордском университете, и биохимика Эрнста Бориса Чейна (Ernst Boris Chain, 1906–1979) [13]. В 1938 г. им в руки попала статья А. Флеминга об антибактериальной активности культур *Penicillium*. Оксфордская группа попыталась выделить пенициллин из грибка *P. notatum* и в 1939 г. им удалось создать устойчивый, хотя и очень грубо очищенный пенициллин-сырец, провести с ним биологические испытания сначала на животных, а затем и в клинике [6]. С 1940 г. появляется ряд публикаций группы ученых Оксфордского университета о возможности выращивания *P. notatum* на синтетических средах, способам выделения, очистки и концентрирования пенициллина [14–15].

Стрептомицин – исторически второй антибиотик (после пенициллина), он же первый из группы аминогликозидов, а также первый, оказавшийся эффективным против туберкулеза и чумы. Стрептомицин образуется в процессе жизнедеятельности лучистых грибов *Streptomyces globisporus streptomycini* или других родственных микроорганизмов. Он был открыт в 1943 г. микробиологом и биохимиком Зельманом Абрахамом Ваксманом (Selman Abraham Waksman, 1888–1973) – ученым российского происхождения, эмигрировавшим из России в США и возглавившим в 1942 г. Рутгерский университет в Нью-Брунswике. Следует отметить, что и сам термин «антибио-

тик» предложил в 1942 г. именно З.А. Ваксман¹. Стрептомицин стали применять для лечения туберкулеза и проказы только в 1946 г. Тогда же выяснилось, что этот антибиотик эффективен в отношении бактерий, против которых не помогали уже известные пенициллин и сульфаниламидные препараты. В 1949 г. после долгой клинической апробации началось массовое производство этого лекарственного средства.

Использование антибиотиков во время Великой Отечественной войны. В 1942 г. в Москве были получены из Лондона короткие секретные донесения о результативности работ по пенициллину [16]. Наркомздрав запросил у англичан плесневый грибок *P. notatum*, но союзники отказали. В начале 1942 г. разработку проблемы, связанной с получением пенициллина, в СССР возглавила академик Академии медицинских наук СССР Зинаида Виссарионовна Ермольева (1898–1974) (рисунок 2) [17–18].

Многие проблемы были решены З.В. Ермолевой в руководимой ею экспериментально-производственной лаборатории биохимии микробов Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ). Сотрудниками этой лаборатории Т.И. Балезиной (1913–2010) и И.В. Равич был выделен первый отечественный штамм-продуцент (*P. crustosum*) пенициллина, получены первые партии отечественного препарата-крустозина, изучены его свойства, показана высокая терапевтическая эффективность [19–21].

В начале 1943 г. З.В. Ермолевой удалось добиться решения правительства об организации производства пенициллина на заводе № 13.

¹ История создания стрептомицина. URL: <https://pharmedu.ru/publication/istoriya-sozdaniya-streptomycin> (дата обращения: 10.03.2021).



Рисунок 4 – З.В. Ермольева (первый ряд в центре) с бригадой военных врачей и ученых на испытани-ях пенициллина. Прибалтийский фронт, 1944 г. (URL: <https://chgbiblio.ru/archives/46017>; дата обра-щения: 16.11.2022)



Рисунок 5 – Комплекс зданий губернской земской больницы г. Вятки в начале XX века. В 1942 г. – городская инфекционная больница. (фотография филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России)

На этом заводе профессор П.Г. Стрелков вне-дрил разработанный им оригинальный метод лиофильной сушки препарата, и пенициллин вскоре стал выпускаться в виде сухого порош-ка (рисунок 3).

Методы очистки пенициллина для про-мышленного производства разрабатывали В.А. Северин, М.М. Левитов, Е.Н. Лазарева, Ф.Ф. Цуриков и М.И. Жилабо. В 1944 г. был соз-дан регламент получения пенициллина при по-верхностном культивировании продуцента, и налажено массовое производство пенициллина для нужд фронта [21].

В ноябре 1944 г. главный хирург Красной армии Н.Н. Бурденко (1876–1946) возглавил ра-боту бригад, выехавших в лечебные учрежде-ния 1-го Прибалтийского фронта для примене-ния пенициллина при тяжелых ранениях. Ру-ководителем бактериологической лаборатории была назначена З.В. Ермольева (рисунок 4). Бла-годаря применению первого отечественного антибиотика пенициллина-крустозина смерт-ность от ран и инфекций в армии снизилась на 80 %, а количество ампутаций конечностей – на 20–30 %² [22].

Необходимость развертывания массово-го производства пенициллина в СССР во вре-мя Великой Отечественной войны диктова-лась огромным потоком раненых и больных с фронтов боевых действий, ждущих помощи, а также необходимостью иметь на вооружении препарат, позволяющий максимально сохра-нить человеческие жизни и сократить срок пребывания больных и раненых в госпиталях. Лабораторные установки и технологии поверх-

ностного выращивания гриба-продуцента пе-нициллина не могли обеспечить потребности здравоохранения и военной медицины воюю-щих стран. Поэтому закономерно возник во-прос об организации промышленного произ-водства пенициллина.

Роль ученых НИЦ в разработке техноло-гии производства и выпуска пенициллина. Исходя из практической важности пеницил-лина для нужд фронта в 1944 г. приказом на-чальника Главного Военно-санитарного управ-ления Красной Армии генерал-полковника ме-дицинской службы Е.И. Смирнова (1904–1989) перед НИИ эпидемиологии и гигиены Красной Армии (НИИЭГ; сегодня филиал 48 ЦНИИ, в г. Киров), была поставлена задача: срочно от-работать технологию и наладить производство пенициллина [23–24].

Поставленная задача решалась коллек-тивом института в сложных условиях, так как НИИЭГ в сентябре 1942 г. разместили в зданиях городской инфекционной (бывшей губернской) больницы г. Кирова, помещения которой были не приспособлены для выполнения производ-ственной деятельности. Для развертывания НИР на базе кировской городской инфекци-онной больницы были построены минимально необходимые объекты (компрессорная, корпу-са изолятора, жилой дом) (рисунок 5) [1].

В этот непростой период обязанности на-чальника НИИЭГ исполнял канд. мед. наук Николай Филиппович Копылов. Он же осу-ществлял руководство и принимал непосред-ственное участие в разработке технологий промышленного производства пенициллина и

² День Дюнкера: как пенициллин занял место в строю. URL: <https://medportal.ru/s/enc/infection/reding/72/> (дата обращения: 10.03.2021).



Рисунок 6 – Н.Ф. Копылов
(фотография филиала ФГБУ «48 ЦНИИ»
Минобороны России)

стрептомицина глубинным способом культивирования (рисунок 6) [1].

Благодаря проведенным мероприятиям, уже в октябре 1944 г. кировские микробиологи направили в госпитали фронтowego подчинения первые партии пенициллина. На первом этапе исследований была применена технология, основанная на использовании поверхностного способа выращивания культур гриба-продуцента антибиотика в матрацах.

В 1945 г. М.Н. Бакина и М.В. Алтухов разработали более эффективный способ поверхностного выращивания гриба-продуцента на дисковых аппаратах системы НИИЭГ. Один такой аппарат давал 200–230 л нативного пенициллина, что заменяло использование 800–900 матрацев. Однако поверхностный способ культивирования не мог обеспечить колоссальных потребностей в препарате. Поэтому основное внимание при разработке способа массового производства пенициллина специалисты НИИЭГ уделили методу глубинного культивирования с аэрацией, который был разработан ими для производства вакцин еще в 1935 г.

В 1944–1945 гг. впервые в нашей стране усилиями коллектива военных ученых и инженеров НИИЭГ была разработана технология промышленного производства пенициллина глубинным способом. Результаты этих исследований описаны в диссертационной работе Марии Николаевны Бакиной³.

В ходе работы из большого количества исследованных штаммов были отобраны штаммы плесневого гриба, использование которых позволяло обеспечить наибольшие выходы пенициллина. В качестве основного производственного штамма было рекомендовано применять *P. chrysogenum* 23248.

Микробиологами и технологами института был разработан комплекс методов, позволяющий надежно сохранять в течение длительного времени производственные штаммы микроорганизмов рода *Penicillium* без присущей им диссоциации и снижения продукции антибиотика, а также осуществлять постоянный контроль кондиционности производственных штаммов. В ходе разработки оптимальных условий глубинного выращивания плесневых грибов использовались методы и аппаратура, ранее созданные в НИИЭГ. Глубинное выращивание проводили в специальных аппаратах-культиваторах системы НИИЭГ конструкции инженер-подполковника А.В. Крутякова, которые позволяли выращивать культуры гриба-продуцента в глубине питательной среды при постоянной аэрации с соблюдением условий полной асептики. Аппараты были изготовлены из металла, имели постоянный обогрев, позволяющий точно поддерживать необходимую температуру – $(23 \pm 1)^\circ\text{C}$, и обеспечивали возможность легко, не нарушая стерильности, отбирать пробы для определения старения концентрации пенициллина. Объем аппаратов – 1100 л каждый, рабочая емкость – 600–700 л. Для снабжения растущих культур кислородом на дне аппаратов устанавливались барботеры, через которые подавался стерильный воздух (рисунок 7) [24].

В ходе исследований было показано, что форма барботеров оказывала существенное влияние на выход антибиотика. Экспериментальным путем была обоснована целесообразность использования секторных барботеров. Воздух, подаваемый в аппараты, стерилизовали пропусканием через специальные ватные фильтры, подачу воздуха и скорость аэрации регулировали путем создания в аппаратах разрежения (оптимальное соотношение составляло 1 л воздуха на 1 л среды). Жидкую питательную среду готовили непосредственно в аппарате, стерилизовали под давлением и охлаждали холодной водой, циркулирующей в рубашке аппарата. Для обеспечения максимального выхода пенициллина при глубинном выращивании продуцента важную роль играет используемая питательная среда. Экспериментальными исследованиями было установлено, что из всего многообразия известных к тому времени

³ Бакина М.Н. Экспериментальная разработка вопросов промышленного производства пенициллина: дис.... канд. мед. наук. Киров, 1946. 176 с.

питательных сред оптимальной для этой цели оказалась усовершенствованная среда Чапека–Докса с дрожжевой водой и лактозой [23–24].

Для приготовления посевного материала использовали двухсуточную аэрированную культуру в количестве 7,5 % к общему количеству засеваемой среды. Предотвращение образования пены в процессе аэрации культуры гриба-продуцента достигалось применением молока (0,5 % от объема питательной среды). В качестве защитного компонента от посторонней микрофлоры использовали борную кислоту.

Созданная технология глубинного получения пенициллина обеспечивала накопление антибиотика в среднем в количестве до 256 оксфордских единиц (ОЕ) в 1 мл культуральной жидкости при снижении потерь пенициллина в процессе ферментации до 3,5 %. Продолжительность культивирования составляла от 6 до 8 суток. За кратчайший срок (2 месяца) специалистами института было выпущено 10 т нативного пенициллина [24].

Значительный вклад внесли специалисты НИИЭГ также и в технологию выделения и очистки пенициллина. Было установлено, что мицелий гриба-продуцента содержит эндотоксин, растворимый только в некоторых органических растворителях. Для предупреждения возможности перехода эндотоксина в готовый продукт в процессе очистки пенициллина рекомендовано использовать фильтрацию культуральной жидкости через фильтр-пресс Зейтца для освобождения от элементов гриба. В ходе экспериментальных исследований была создана технология очистки и концентрирования нативного пенициллина до 16–20 тыс. ОЕ/мл с помощью усовершенствованного учеными НИИЭГ метода с использованием бисульфита натрия и органических растворителей (амилацетат, хлороформ). В результате этого обеспечивалась возможность получения сухого порошкообразного готового препарата пенициллина в количестве 65 % от нативного, содержащего 800–1300 ОЕ/мг, не вызывающего побочных эффектов и легко переносимого большими при парентеральном введении в больших дозах.

В 1945 г. группой И.А. Чалисова (1906–1995) были отработаны методы оценки безвредности производственных серий пенициллина НИИЭГ. В последующем он выполнил чрезвычайно важный цикл работ по изучению действия антибиотиков на различные ткани организма [1].

В результате комплексных исследований, проведенных специалистами НИИЭГ, была осуществлена разработка глубинного метода производства пенициллина, охватывающая практически все важнейшие вопросы, в том числе: выбор производственного штамма-продуцента, его поддержание и воспроизводство,



Рисунок 7 – Аппараты-культиваторы системы НИИЭГ (часть аппаратного зала). Киров, 1945 г. (фотография филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России)

технологию получения нативного пенициллина в аппаратах-культиваторах специальной конструкции, оптимизацию питательной среды и условий выделения и очистки антибиотика. Все это в совокупности обеспечило возможность резкого повышения объемов производства пенициллина, удешевления стоимости антибиотика и улучшения качества готового препарата. В конце 1940-х годов, после завершения исследований, усовершенствованная технология и соответствующая документация были переданы в гражданское здравоохранение для промышленного освоения.

Высокая эффективность данной работы во многом была обусловлена использованием военными микробиологами НИИЭГ богатого опыта как личного, так и накопленного в стране и за рубежом. Консультантом исследований была профессор З.В. Ермольева, которая неоднократно приезжала в НИИЭГ и находилась в курсе проводившихся работ, что обеспечило возможность последующего быстрого внедрения результатов исследований в практику.

Роль ученых НИИЦ в разработке технологии производства и выпуске стрептомицина. Опыт, приобретенный военными специалистами в ходе разработки технологии глубинного производства пенициллина, послужил основой создания в НИИЭГ в 1946–1947 гг. способа получения отечественного стрептомицина из своего штамма и на оригинальных дешевых отечественных средах. Военными микробиологами были разработаны питательные среды для выращивания *Actinomyces (Streptomyces) griseus* и биосинтеза стрептомицина поверхностными и глубинными культурами, методы очистки антибиотика и его получения в сухом виде, а также контроля качества готового препарата. Данная техно-



**Рисунок 8 – Лауреаты Сталинской премии, 1948 г.
(фотографии филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России)**

логия обеспечивала возможность получения стрептомицина в производственных условиях с выходом готового продукта в количестве 30 % от нативного с содержанием в сухом препарате до 700 мкг стрептомицина основания в 1 мг. Стрептомицин НИИЭГ представлял собой очищенный порошкообразный препарат, запаянный в ампулы емкостью 25 мл, в которых создавался глубокий вакуум. Данные разработки сотрудников НИИЭГ, в последующем, также были переданы в Минздрав СССР для промышленного освоения [1, 23, 24].

Одновременно с решением технологических задач, в опытах на животных и добровольцах специалистами НИИЭГ были отработаны профилактические и терапевтические дозы стрептомицина, рациональные лекарственные формы и схемы его применения при таких заболеваниях, как чума, дизентерия, дифтерия. В августе 1947 г. сотрудник НИИЭГ подполковник медицинской службы Н.И. Николаев (1903–1981) совместно с гражданскими врачами Д.Д. Федориновым и В.И. Гороховым впервые

в мире с успехом применили стрептомицин НИИЭГ для лечения людей во время эпидемии чумы в Маньчжурии. Н.И. Николаев доказал, что при условии раннего применения этого антибиотика в массивных дозах эффективному лечению поддаются не только бубонная, но и первичная легочная форма чумы, поэтому им были разработаны детальные рекомендации по схемам лечения больных чумой стрептомицином⁴ [1]. Успех применения стрептомицина был таков, что в том же 1947 г. препарат включили в экстренном порядке в перечень медикаментов, которыми снабжались противочумные отряды на территории СССР⁵.

Высокая оценка заслуг военных ученых. Вклад военных микробиологов в разработку технологий производства пенициллина и стрептомицина был высоко оценен руководством страны. В 1948 г. за решение этой проблемы лауреатами Сталинской премии стали полковник медицинской службы Николай Филиппович Копылов (1902–?), полковник медицинской службы Николай Николаевич Гинсбург (1901–?),

⁴ Николаев Н.И. Чума в Манчжурии: дис. ... д-ра мед. наук. Киров. 1949. 482 с.

⁵ Нестерова Ю. Стрептомицин – лекарство против войн. URL: https://medaboutme.ru/articles/streptomitsin_lekarstvo_protiv_voynu (дата обращения: 23.03.2021).



Н.И. Николаев



Р.В. Карнеев

Рисунок 9 – Сотрудники НИИЭГ, получившие правительственные награды за разработку технологий производства пенициллина и стрептомицина (фотографии филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России)

полковник медицинской службы Михаил Михайлович Файбич (1898 – не ранее 1985), полковник медицинской службы Иван Васильевич Птушкин, подполковник медицинской службы Андрей Степанович Груденков (1902–1986), инженер-подполковник Михаил Васильевич Алтухов, подполковник медицинской службы Павел Федорович Романов (рисунок 8)⁶.

Правительственные награды получили подполковник медицинской службы Георгий Алексеевич Радовицкий, майор Александр Александрович Свиридов, инженер-подполковник Руф Васильевич Карнеев, полковник медицинской службы Николай Иванович Ни-

колаев, майор медицинской службы Мария Николаевна Бакина (рисунок 9) [23].

В 1952 г. за разработку и внедрение в производственную практику аппарата АКМ-Ш, применяемого для производства пенициллина и вакцин, лауреатом Сталинской премии стал инженер-подполковник Алексей Филиппович Шестеренко⁷.

В последующие годы одной из основных задач НИИЭГ, помимо развития технологий и техники выращивания микроорганизмов, явилось изучение эффективности новых коммерческих антибактериальных препаратов, и разработка на их основе схем экстренной профилактики и лечения особо опасных инфекционных заболеваний, в том числе и потенциальных агентов биологического оружия [1]. Были испытаны и изучены сотни различных антибиотиков и химиопрепаратов, а также лекарственных форм на их основе в отношении возбудителей многих бактериальных инфекций. Данные исследования явились базой для разработки рекомендации о необходимости развертывания в СССР производства соответствующих антибиотиков для нужд Минобороны и обоснования тактико-технических требований к средствам профилактики и лечения особо опасных и опасных инфекционных заболеваний. Результатом кропотливого труда военных ученых НИИЭГ стало создание инструкций Министерства обороны СССР и Министерства здравоохранения СССР по экстренной профилактике и лечению опасных и особо опасных инфекций.

⁶ Постановление Совета Министров СССР «О присуждении Сталинских премий за выдающиеся изобретения и коренные усовершенствования методов производственной работы за 1947 год» // Известия № 130 от 03.06.1948.

⁷ Постановление Совета Министров СССР «О присуждении Сталинских премий за выдающиеся изобретения и коренные усовершенствования методов производственной работы за 1951 год» // Правда № 237 от 14.12.1952.

Вклад авторов / Authors Contributions

Все авторы внесли свой вклад в концепцию рукописи, участвовали в обсуждении и написании этой рукописи, одобрили окончательную версию. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи / All authors contributed to the conception of the manuscript, the discussion, and writing of this manuscript, approved the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Финансирование. Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Киров.

Список источников / References

1. Медведев Н.П., Погорельский И.П., Кибирев А.В. и др. История и современность. 1928–2008. Федеральное государственное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны России. Киров: ОАО «Кировская областная типография», 2008. 648 с.
Medvedev N.P., Pogorelskiy I.P., Kibirev A.V. et al. History and modernity. 1928–2008. Federal State Institution «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defense of Russia. Kirov: ОАО Kirov Regional Printing House, 2008. 648 p. (in Russian).
2. Телегин Л.П. 50 лет промышленности антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия. 1994. Т. 39. № 1. С. 11–12.
Telegin L.P. 50 years of the antibiotics industry // Antibiotics and Chemotherapy. 1994. V. 39. № 1. P. 11–12 (in Russian).
3. Ермольева З.В. Методы производства пенициллина. Л. 1944. 19 с.
Ermolyeva Z.V. Methods for the production of penicillin. Leningrad, 1944. 19 p. (in Russian).
4. Балежина Т.И. Пенициллины // БМЭ. 1982. Т. 18. С. 459–460.
Balezina T.I. Penicillins // ВМЕ. 1982. V. 18. P. 459–460 (in Russian).
5. Кузнецова С.М. К 50-летию Государственного научного центра по антибиотикам (страницы истории) // Антибиотики и химиотерапия. 1997. Т. 42. № 5. С. 10–23.
Kuznetsova S.M. To the 50th anniversary of the State Scientific Center for Antibiotics (pages of history) // Antibiotics and Chemotherapy. 1997. V. 42, № 5. P. 10–23 (in Russian).
6. Гришин М.И. Антибиотики. М.: АСТ, Сова Харвест. 2012. 160 с.
Grishin M.I. Antibiotics. Moscow: АСТ, Owl Harvest. 2012. 160 p. (in Russian).
7. Коковин Л.А. Побочные эффекты антибиотиков и некоторые особенности их применения // Российские аптеки. 2010. № 23. С. 256–264.
Kokovin L.A. Side effects of antibiotics and some features of their use // Russian pharmacies. 2010. № 23. P. 256–264 (in Russian).
8. Навашин С.М. Наука об антибиотиках: ретроспектива и взгляд в будущее // Антибиотики и химиотерапия. 1996. Т. 41. № 4. С. 3–9.
Navashin S.M. The science of antibiotics: a retrospective and a look into the future // Antibiotics and Chemotherapy. 1996. V. 41. № 4. P. 3–9 (in Russian).
9. Манассеин В.А. Об отношении бактерий к зеленому кистевнику (*Penicillium glaucum* L.K.S. и *Penicillium crustaceum* F.R.S.) и о влиянии некоторых средств на развитие этого последнего // Воен.-мед. журнал. 1871. Т. 49, ч. 112., кн. 9. С. 29–59, кн. 10. С. 138–179.
Manassein V.A. On the attitude of bacteria to the green brush (*Penicillium glaucum* L.K.S. and *Penicillium crustaceum* F.R.S.) and the influence of certain agents on the development of this latter // Voen.-med. journal. 1871. V. 49, Part 112, Book 9. P. 29–59, Book 10. P. 138–179 (in Russian).
10. Полотебнов А.Г. Патологическое значение плесени // Мед. вестник. 1872. № 34 С. 273–279, № 52. С. 459–463.
Polotebnov A.G. Pathological significance of mold // Med. messenger. 1872. № 34. P. 273–279, № 52. P. 459–463 (in Russian).
11. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of *Penicillium*; with special reference to their use in the isolation of *B. influenza* // Brit. J. Exp. Path. 1929. № 10. P. 226–236.
12. Fleming A. Some problems in the use of antiseptics // Brit. Dent. J. 1931. № 52. P. 105–117.
13. Abraham E.P., Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin // Nature. 1940. № 146. P. 837.
14. Abraham E.P., Chain E. Purification and some physical and chemical properties of penicillin; with a note on the Spectrographic examination of penicillin preparations by E.R. Holiday // Brit. J. Exp. Path. 1942. № 23. P. 103–119.
15. Florey H.W., Jennings M.A., Some biological properties of highly purified penicillin // Brit. J. Exp. Path. 1942. № 23. P. 120–123.
16. Навашин С.М. Зинаида Виссарионовна Ермольева (К 100-летию со дня рождения). Тип. экз. М.: Гос. науч. Центр по антибиотикам. 1998. 20 с.
Navashin S.M. Zinaida Vissarionovna Ermolyeva (To the 100th anniversary of her birth). Tin. copy. Moscow: State scientific antibiotic center. 1998. 20 p. (in Russian).
17. Ермольева З.В. Пенициллин. М.: Медгиз. 1946. 153 с.
Ermolyeva Z.V. Penicillin. Moscow: Medgiz. 1946. 153 p. (in Russian).
18. Ведьмина Е.А. З.В.Ермольева: борьба с холерой – дело всей жизни // Антибиотики и химиотерапия. 1998. № 5. С. 10–15.
Vedmina E.A. Z.V. Ermolyeva: the fight against cholera is a matter of life // Antibiotics and chemotherapy. 1998. № 5. P. 10–15 (in Russian).
19. Ермольева З.В. Пенициллин и его применение // Советская медицина. 1944. № 7–8. С. 1–3.

Ermolyeva Z.V. Penicillin and its application // Soviet medicine. 1944. № 7–8. P. 1–3 (in Russian).

20. Ермольева З.В., Маршак А.Ю., Каплун Т.И., Левитов М.М. Пенициллин и его применение при септических и гнойных осложнениях ранений // Клиническая медицина. 1944. № 22. С. 39–45.

Ermolyeva Z.V., Marshak A.Yu., Kaplun T.I., Levitov M.M. Penicillin and its use in septic and purulent complications of wounds // Clin. medicine. 1944. № 22. P. 39–45 (in Russian).

21. К истории открытия отечественного пенициллина (стенограмма конференции во Всесоюзном институте антибиотиков, приуроченной к 85-летию со дня рождения Зинаиды Виссариевны Ермольевой) // Антибиотики и химиотерапия. 1994. Т. 39. № 1. С. 13–32.

On the history of the discovery of domestic penicillin (transcript of the conference at the All-Union Institute of Antibiotics dedicated to the 85th anniversary of the birth of Zinaida Vissarionovna Yermolyeva) // Antibiotics and Chemotherapy. 1994. V. 39. № 1. P. 13–32 (in Russian).

22. Бурденко Н.Н. Письма хирургам фронтов о пенициллине. М.: Центр. типогр. им. Ворошилова. 1945. 68 с. Burdenko N.N. Letters to surgeons of the fronts about penicillin. Moscow: Center. print. of the name of Voroshilov, 1945. 68 p. (in Russian).

23. Васильев Н.Т., Пименов Е.В., Калининский В.Б., Бакулин М.К. Вклад военных медиков в разработку технологий промышленного производства первых отечественных антибиотиков // Антибиотики и химиотерапия. 1996. Т. 41. № 4. С. 3–6.

Vasilev N.T., Pimenov E.V., Kalininsky V.B., Bakulin M.K. The contribution of military doctors to the development of technologies for the industrial production of the first domestic antibiotics // Antibiotics and Chemotherapy. 1996. V. 41. № 4. P. 3–6 (in Russian).

24. Бакулин М.К., Туманов А.С., Бакулин В.М., Калининский В.Б. Вклад кировских микробиологов в разработку производства пенициллина и стрептомицина (к 70-летию создания технологии глубокого получения первых отечественных антибиотиков) // Антибиотики и химиотерапия. 2014. № 5–6. С. 41–45.

Bakulin M.K., Tumanov A.S., Bakulin V.M., Kalininsky V.B. The contribution of Kirov microbiologists to the development of the production of penicillin and streptomycin (to the 70th anniversary of the creation of the technology for the deep production of the first domestic antibiotics) // Antibiotics and Chemotherapy. 2014. № 5–6. P. 41–45 (in Russian).

Об авторах

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), 610000, Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119.

Чигринов Сергей Николаевич. Научный сотрудник, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Миронин Александр Викторович. Ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук, проф.

Сойбанов Владимир Дмитриевич. Младший научный сотрудник.

Тетерин Владимир Валентинович. Начальник научно-исследовательского отдела – заместитель начальника управления, канд. биол. наук.

Туманов Александр Сергеевич. Начальник филиала, канд. мед. наук.

Контактная информация для всех авторов: 23527@mil.ru

Контактное лицо: Чигринов Сергей Николаевич; varhbz@mil.ru 23527@mil.ru

The Contribution of Soviet Military Scientists to the Development of Industrial Technologies for the Production of the First Domestic Antibiotics (Penicillin and Streptomycin)

S.N. Chigrinov, A.V. Mironin, V.D. Soybanov, V.V. Teterin, A.S. Tumanov

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Kirov), Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation

Received 25 October 2022. Accepted 23 December 2022.

In the domestic literature, the industrial production of penicillin and streptomycin is commonly attributed to the

representatives of civil institutions and enterprises. However, the key role of military scientists in solving this problem remains in the background. *The purpose of this article* is to summarize the available facts about the role of Soviet military scientists in creating a technology for obtaining the first antibiotics in the USSR. At the beginning of 1942, all the works, related to the penicillin in the Soviet Union, was headed by academician of AMS USSR Z.V. Ermolyeva. At the first stage of the research, the technology for obtaining penicillin was applied, based on the use of a surface method of growing cultures of the antibiotic-producing fungus in mattresses. But this method could not meet the country's needs for the drug. In early 1944, the Soviet government tasked the Research Institute of Epidemiology and Hygiene of the Red Army (NIEG) in Kirov (now a branch of the Federal State Budgetary Institution «48th Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation) to solve the case of mass production of penicillin and streptomycin. In 1944–1945 for the first time in the USSR military specialists from NIEG developed a technology for the industrial production of penicillin by the deep method with aeration. The deep cultivation was carried out in cultivator devices designed by engineer-Lieutenant Colonel A.V. Krutyakov. During the research, a fungus strain (*Penicillium chrysogenum* 23248) was selected from a large number of studied strains, the use of which provided the highest yields of penicillin, and the most effective cultivation conditions were selected. The experience, obtained by the Soviet military specialists during the development of the technology for the deep production of penicillin, served in 1946–1947 as the basis for the creation of the method for obtaining domestic streptomycin from the domestic *Streptomyces griseus*. In 1947, for the first time in the world an employee of the NIEG Lieutenant Colonel of medical service N.I. Nikolaev and civil doctors D.D. Fedorin and V.I. Gorokhov used the NIEG streptomycin successfully for the treatment of patients with pneumonic plague during the plague epidemic in Manchuria. In the late 1940s the technologies for the production of penicillin and streptomycin, as well as the relevant documentation, were transferred to civil healthcare institutions for the industrial development.

Keywords: antibiotics; industrial technology; NIEG; penicillin; streptomycin.

For citation: Chigrinov S.N., Mironin A.V., Soybanov V.D., Teterin V.V., Tumanov A.S. *The Contribution of Soviet Military Scientists to the Development of Industrial Technologies for the Production of the First Domestic Antibiotics (Penicillin and Streptomycin)* // *Journal of NBC Protection Corps*. 2023. EDN: zjceua. V. 7, № 1. P. 82–92. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2023-7-1-82-92>

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

Funding. Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation.

References

See P. 82–92.

Authors

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Kirov), Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation
Sergey Nikolaevich Chigrinov. Researcher, Candidate of Medical Sciences.

Alexander Viktorovich Mironin. Leading Researcher, Doctor of Medical Sciences. Professor.

Vladimir Dmitrievich Soybanov. Junior Researcher.

Vladimir Valentinovich Teterin. Head of Scientific and Research Department – Deputy Head of Scientific Research Board, Candidate of Biological Sciences.

Alexander Sergeevich Tumanov. Chief of Branch Office, Candidate of Medical Sciences

Contact information for all authors: 23527@mil.ru

Contact person: Sergey Nikolaevich Chigrinov; 23527@mil.ru