

УДК 616.379-008.64-0.92.9:61(09)

История открытия эндокринной функции поджелудочной железы. Моделирование сахарного диабета

Копаладзе Р.А.

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии».
125315, Москва, ул. Балтийская, д.8, e-mail: revazkop@mail.ru

Интенсивное использование методов моделирования заболеваний человека на животных началось со второй половины XIX века. Экспериментальное моделирование сахарного диабета следует выделить из-за оригинальности метода и как модель наиболее социально значимого заболевания. О. Минковский продемонстрировал, что удаление поджелудочной железы влечет накопление сахара в крови и моче у животных. Позже Л.В. Соболев показал, что перевязка выводного протока приводит к атрофии пищеварительной части железы, тогда как ее островковая часть сохраняется и при этом диабет не возникает. Это позволило Соболеву сделать вывод, что удаление поджелудочной железы по Минковскому приводит к возникновению сахарного диабета из-за удаления островков Лангерганса, которые выделяют вещество (инсулин), регулирующее содержание сахара в крови. Л.В. Соболев для получения неразрушенного пищеварительными ферментами активного антидиабетического экстракта (инсулина) предложил использовать атрофированный путем перевязки протока панкреас взрослых животных или нормальный панкреас новорожденных телят. Спустя 20 лет в 1923 г. канадские исследователи Бантинг и Маклеод получили Нобелевскую премию за получение инсулина и внедрение его в клиническую практику. При этом были использованы способы, предложенные в начале XX века Л.В. Соболевым.

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатэктомия, островки Лангерганса, инсулин, сахарный диабет, моделирование

Введение

Использование животных для исследований в медицине известно еще со времен древнегреческого врача Алкмеона [29]. Но моделирование на животных как важнейшего методического приема экспериментальной медицины сложилось лишь во второй половине XIX века, что способствовало формированию экспериментальной патологии и патофизиологии, в целом, формированию экспериментальной медицины как отрасли науки. Этот подход позволил на рубеже XX века открыть инфекционную природу ряда болезней, установить этиологию и патогенез сахарного диабета, атеросклероза, разработать вакцины и лекарственные средства для предупреждения и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний. Среди важнейших достижений в истории экспериментальной медицины [30] особо следует выделить разработку метода моделирования сахарного диабета на животных. Создание такой модели способствовало: открытию эндокринной функции поджелудочной железы и инсулина (*insula* — остров); получению множества новых фактов в экспериментальной патологии, патофизиологии, патоморфологии, патохимии; осуществлению междисциплинарного синтеза биологии, медицины, биотехнологии и фармацевтической индустрии. За последние пять лет появились работы, посвященные вкладу российского ученого Л.В. Соболева в решение проблем патофизиологии поджелудочной железы [21, 31, 34], но, тем не менее, представляется целесообразным продолжать исследования в данном направлении.

Цель работы — провести исторический анализ становления теоретического и методического подходов открытия эндокринной функции поджелудочной железы, изу-

чить вопрос о приоритете Л.В. Соболева в установлении природы сахарного диабета — заболевания, распространенность которого в настоящее время возрастает [25].

Предыстория

Симптомы сахарного диабета были известны до нашей эры — в Египте, Месопотамии, Греции, Риме и описаны в папирусах Эберса. Деметриос из Апамании во II в. до н.э. дал сахарному мочеизнурению название *Diabeties* [28, с.686]. Позже, во втором веке уже нашей эры Аретей из Кападокии поддержал и окончательно утвердил это название [28, с.816]. Сахарное мочеизнурение описано в работах Галена [28, с.923]. Термин происходит от греческого «*diabaino*», и означает «прохожу сквозь»: так как врачи древности наблюдали у больных диабетом сильнейшую полиурию и полидипсию. В XVII веке английский врач Томас Уиллис описал сладковатый вкус мочи у больных диабетом (Willis, 1675). Этот факт использовался длительное время другими врачами как диагностический признак диабета. Уильям Каллен к слову «диабет» добавил «сахарный» — *mellitus* (от лат. *mel* — мёд) (Cullen, 1750). После этого диабет стали называть «сахарным». Больные сахарным диабетом первого типа умирали в детском или молодом возрасте. Практически, никому не удавалось прожить более 5—7 лет после начала заболевания. О сахарном диабете говорили, но не понимали природы этой болезни.

Врачи не знали о связи между сахарным диабетом и поджелудочной железой вплоть до конца XIX века, и вполне естественно, что изучение сахарного диабета и поджелудочной железы долгое время шло раздельно. Поджелудочная железа позднее других органов человеческого тела стала предметом научного исследования, не-

смотря на то, что поджелудочная железа (Pancreas) была известна уже Аристотелю [28, с.816]. Некоторые авторы первооткрывателем поджелудочной железы считают Герофила из Халкедона (300 г. до н.э.) [39]. По мнению Dargemberg термин «pancreas» (от греч. «pan» = вся; «creas» = мясо) ввел в конце 1-го века н.э. римский врач-анатом Руфус из Эфеса (Rufus d' Ephese) [40]. Гален также описывал этот орган [46]. До середины XVII века не было известно о пищеварительной функции поджелудочной железы, не говоря уж об ее эндокринной функции. В открытии эндокринной функции поджелудочной железы и инсулина большую роль сыграли хирургические операции по перевязке выводного протока железы с целью атрофии ее у живых животных. Первые работы по обнаружению протоков поджелудочной железы относятся к 1641—1642 гг. [26]. В 1641 г. Морис Хоффман, исследуя поджелудочную железу индейки, обнаружил трубчатое образование, пронизывающее по всей длине паренхиму поджелудочной железы (M. Hoffmann, 1641). Немецкий анатом Вирсунг впервые упоминает о протоках поджелудочной железы и панкреатическом соке, который он считал необходимым для пищеварения (J.G. Wirsung, 1643). Анатом Ренье де Грааф уточнил и расширил сведения о главном протоке поджелудочной железы (R. De Graaf 1668). Более подробно анатомия дополнительного протока описана (J.D. Sentorini, 1784); немецкий анатом Хилдебранд внес существенное уточнение в представление о структуре протоков (F. Hildebrandt, 1803).

Скачок в понимании процесса пищеварения связан с именем К. Бернара (1813—1878), установившего в 1856 г., что сок поджелудочной железы способен расщеплять белки, крахмал и жиры. Бернар полагал, что поджелудочная железа выделяет панкреатический сок, содержащий пищеварительные ферменты, и не приписывал ей никакой иной роли в обмене веществ [9]. Отец экспериментальной медицины, не зная об эндокринной функции поджелудочной железы, считал сахарный диабет нервным заболеванием. В конце XIX в. И.П. Павлов также подтвердил, что поджелудочная железа выделяет по протокам в кишечный тракт «сок», содержащий ферменты, способствующие перевариванию пищи.

Важнейшим этапом в истории изучения этиологии, патогенеза и лечения сахарного диабета было открытие Паулем Лангергансом участков скопления ранее неизвестных клеток в поджелудочной железе. Лангерганс родился в 1847 г. в Берлине. Изучением структуры поджелудочной железы молодой ученый занимался под руководством Вирхова. В докторской диссертации, которую Лангерганс защитил 18 февраля 1869 г., была описана микроскопическая структура железы, среди основной ткани которой были рассеяны «маленькие клетки почти однородного содержания, большей частью расположенные парами или небольшими группами» [11, 27]. Лангерганс умер в 1888 г. в возрасте 41 года на Мадейре от туберкулеза, так и не осознав важность своего открытия [27, 43]. Название «островки Лангерганса» предложил в 1893 г. французский физиолог Г.Э. Лагусс [10].

Из-за отсутствия знания о связи между повреждением островков Лангерганса и сахарного диабета самые знаменитые врачи безуспешно пытались найти способы его лечения. Л.В. Соболев был первым, открывшим связь между эндокринной функцией поджелудочной железы и сахарным диабетом. Он же был первым, предложившим ме-

тод получения активного экстракта (инсулина) из поджелудочной железы животных для лечения этого заболевания. Предпосылкой этого были исследования Меринга и Минковского связи между тотальной *панкреатэктомией* и сахарным мочеизнурением. Минковский делал свои опыты в тот период, когда немецкая медицина находилась на пути перехода от натурфилософии к экспериментальному методу изучения физиологических и биохимических механизмов жизнедеятельности организмов.

Моделирование сахарного диабета

В 1889 г. немецкие исследователи Джозеф Меринг (1849-1908) и Оскар Минковский (1858-1931), пытаясь выяснить функцию поджелудочной железы, удалили ее у здоровой *собаки*. Минковский обнаружил, что собака, лишённая поджелудочной железы, вместе с мочой выделяет сахар, что свидетельствовало о связи работы поджелудочной железы с обменом сахара [14, 15, 16]. Первоначально Минковский и его коллега по университету Страсбурга Меринг обсуждали следующий вопрос — являются ли свободные жирные кислоты необходимыми для всасывания жиров, вопрос, которым в то время занимался Меринг. Поджелудочная железа, по его мнению, играла главную роль в этом процессе, и Меринг попытался решить эту проблему путем перевязывания панкреатического протока, но безуспешно. Вместо перевязки протока Минковский, имея уже опыт удаления печени у птиц, предложил провести панкреатэктомию у собак для доказательства гипотезы Меринга. Панкреатэктомию была выполнена Минковским успешно, и прооперированную собаку было решено использовать для изучения Мерингом жирового обмена. Ни у кого из исследователей не было и мысли о развитии сахарного диабета после панкреатэктомии. Как сам Минковский впоследствии сообщал о полученных результатах, после экстирпации поджелудочной железы у собаки обнаружили сахар в моче. Это развилось через пару дней после операции и длилось несколько недель, пока не наступила гибель животного. Отмечались глюкозурия в сочетании с полиурией, отказ от пищи, потеря веса и астения, несмотря на достаточное обеспечение питательными веществами [24, 41]. Сообщение с описанием этого эксперимента было опубликовано в 1889 г. Мерингом и Минковским в статье, которая по размеру занимала три четверти страницы, статья называлась «Сахарный диабет после панкреатэктомии» [14]. Следует отметить, что открытие связи удаления поджелудочной железы и развитием сахарного диабета является заслугой именно Минковского.

Особого внимания также заслуживает последующее сообщение Минковского о продолжении эксперимента, когда он удалил поджелудочную железу и пересадил небольшой участок железы с сосудистой ножкой подкожно в область передней брюшной стенки этому же животному. Было установлено, что диабет не развивался до тех пор, пока этот участок не был удален [16, 24]. Этот факт окончательно подтвердил мнение Минковского, что поджелудочная железа вырабатывает «нечто», необходимое для регуляции углеводного обмена, и недостаток чего вызывает развитие диабета. Следует отметить, что Минковский сделал это предположение более чем за 10 лет до того, как благодаря работам Старлинга был введен термин

«гормон» и появилось такое понятие, как «физиология эндокринной системы» (Е. Starling, 1905)

Оскар Минковский родился 13 января 1858 г. в Российской империи, в Алексоте, возле литовского города Каунас. Оскар поступил на медицинский факультет Кенигсбергского университета, где его учителем был известный патофизиолог Bernhard Naunyn (1839—1925). Часть обучения О. Минковский прошел во Фрайбурге, а диплом врача получил в Кенигсберге 17 декабря 1881 г. Интересно, что младший брат Оскара — Герман Минковского (1864—1909), известный математик, с 1902 г. и до конца жизни работал в Гёттингенском университете профессором математики. В 1907 г. Герман, введя понятие о четырёхмерном псевдоевклидовом пространстве (известное сейчас как пространство Минковского), провозгласил: «отныне время само по себе и пространство само по себе становятся пустой фикцией, и только единение их сохраняет шанс на реальность». В 1909 г. вышла его книга «Пространство и время». Работы Германа Минковского знал и ценил Эйнштейн, который в процессе создания теории относительности использовал его идеи [36, 42]. Герману и его старшему брату Оскару поставлен монумент в Берлине.

Оскар Минковский проявил себя блестящим клиницистом и преподавателем. Научная деятельность Минковского не ограничивалась сахарным диабетом. Он был врачом широкого профиля. В 1923 г. Минковский вошел в состав международного консилиума, заседавшего под руководством Н.А. Семашко и обсуждавшего диагноз и способы лечения В.И. Ленина [44]. Жизни и научной деятельности Минковского посвящено множество работ. Умер Оскар Минковский в 1931 г. В память заслуг ученого Европейская ассоциация по изучению диабета с 1966 г. учредила ежегодную награду имени Минковского за научные достижения в области диабетологии [24, 36, 41].

Оскар Минковский, а затем и другими учеными был доказан очевидный факт, что удаление поджелудочной железы вызывает сахарный диабет у животных, однако механизм этого явления оставался неясным. Теоретически невозможно было понять связь пищеварительной функции поджелудочной железы с уровнем сахара в крови. Проблема была решена российским патологоанатомом Л.В. Соболевым, который в опытах на животных показал, что после перевязки протока поджелудочной железы железа атрофировалась, но у животных диабет не возникал и островки Лангерганса оставались интактными. Был сделан вывод, что кроме пищеварительных ферментов в панкреасе островками Лангерганса производится еще и вещество, регулирующее углеводный обмен, отсутствие этого вещества в организме и вызывает сахарный диабет.

Открытие эндокринной функции поджелудочной железы

В конце XIX — начале XX веков в европейской медицине господствовала теория Клода Бернара (1813—1878), считавшего, что диабет — нервная болезнь. Известные опыты с «сахарным уколом» привели Клода Бернара к предположению, что «диабет можно рассматривать как нервную болезнь, происходящую вследствие избыточной деятельности нервов». Бернар полагал, что поджелудочная железа вырабатывает только пищеварительные ферменты, и не приписывал ей никакой иной роли [9].

В 1901 г. Л.В. Соболев выполнял диссертацию на соискание степени доктора медицины на тему: «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях (экспериментальное и патологоанатомическое исследование)» [1, 2]. Исходная предпосылка опытов Л.В. Соболева отличалась от гипотезы К. Бернара. Идея Соболева исходила из опытов Меринга и Минковского, обнаруживших, что удаление поджелудочной железы у собаки вызывает сахарный диабет [14, 15], и что сахарная болезнь — результат поражения поджелудочной железы, а не нарушения нервной регуляции функции печени. Трудно было понять связь между пищеварительной функцией поджелудочной железы и ее влиянием на уровень сахара в крови. Все практические попытки лечить диабет сухой, сырой, вареной поджелудочной железой или вытяжками и экстрактами из нее существенного эффекта не давали.

Л.В. Соболев предположил, что островки Лангерганса, которые оставались интактными при перевязки протока, несут особую функцию, имеющую отношение к углеводному обмену. Проверка этого предположения путем экспериментирования и патологоанатомических исследований стала целью диссертации. Соболев формулирует свою гипотезу так: «Применяя перевязку протока поджелудочной железы, я должен был бы ожидать атрофии ее пищеварительного аппарата, островки же Langerhans'a, если только они представляют собою отличные от пищеварительного аппарата и анатомически, и функционально элементы, должны уцелеть». Эти соображения, пишет Соболев, мною были доложены в заседании Общества русских врачей в С.-Петербурге и напечатаны в «Ежегоднике практической медицины», № 7, за 1900 г., и в «Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie.» 1900. № 4—7 [1, с.6].

Свою гипотезу Соболев доказал экспериментально, перевязав протоки у многих животных и исследуя, как изменились их железы через день, два, пять и так далее, до ста и двухсот дней. Эксперименты проводились на кроликах, собаках, кошках, быках, телятах, баранах, свиньях и даже птицах. Соболев подробно описывает методику операций и каждый опыт, строение желез у каждой породы подопытных животных, даже указывает, что «профессор И.П. Павлов был так любезен, что сам пожелал провести для меня операции перевязки и сделал ее у трех кроликов, остальных оперировал я сам» [1, с.9]. В методической части Соболев дает сведения о протоке: «на некотором протяжении проток идет в бризжейке совершенно одиноко. Проток этот сравнительно толст, в него, например, можно ввести канюлю с толщиной иглы от шприца вместимости 1 см³. Поэтому проток легко без всяких посторонних поражений и надрывов перевязать. В начале, для опытов короткой продолжительности и впоследствии, я ограничивался двойной перевязкой протока, для более длительных опытов я, кроме того, резецировал кусок протока длиной в S—1 см, заключенный между двумя лигатурами, так как профессор И.П. Павлов указал мне, что при простой перевязке протока проходимость его обыкновенно восстанавливается и железа затем регенерируется. После перевязки протока кишки опускались обратно в брюшную полость, и рана наглухо зашивалась одноэтажным узловым швом» [1, с.10]. Все приведенные факты показывают, что деятельность организма во всех этих опытах, пишет Соболев, чрезвычайно целесообразно и точно отвечала изменившимся условиям. На

заключительном этапе проводились микроскопические исследования, полностью подтвердившие его гипотезу: «Во всех опытах повторяется по существу одно и то же явление, а именно атрофия паренхиматозных элементов железы, за исключением островков Langerhans'a» [1, с.52].

В экспериментальной части диссертации Соболевым также описаны опыты с пересадкой части железы под кожу брюшной стенки собаки и микроскопическое изучение панкреатических желез человеческого плода, новорожденного и десятимесячного ребенка, желез новорожденных кролика, морской свинки, теленка. Соболев пишет: «Исследование вполне подтвердило первоначальное предположение, что островки как органы внутренней секреции в утробной и в первое время вне утробной жизни развиты лучше сравнительно с пищеварительным аппаратом, в котором зародыш не нуждается и который поэтому развивается лишь впоследствии» [1, с.97].

Соболев выполнил операцию, в результате которой из атрофированной железы животного можно было извлечь, неповрежденные пищеварительными ферментами, активный экстракт (инсулин). Однако хирургическая операция — слишком сложный способ, неудобный для массового производства лекарства, и, понимая это, Соболев пошел в своих исследованиях гораздо дальше. Он предложил получать инсулин из поджелудочной железы новорожденных телят, поскольку у них, как у ряда других новорожденных животных и человеческих младенцев, островки Лангерганса хорошо развиты, тогда как пищеварительные клетки, продуцирующие пищеварительные ферменты, работают еще не на полную мощность.

Л.В. Соболев был патологоанатомом и изучал железы умерших людей. Исследовав предоставленные образцы желез пациентов, не страдавших диабетом, Соболев нашел, что: «Островки Лангерганса нормальны, т.е. у недиабетиков являются элементами весьма стойкими по отношению к различным вредным влияниям, во всяком случае гораздо более стойкими, нежели пищеварительный аппарат железы» [1, с.111]. В отношении диабетических больных он отмечал изменения островкового аппарата и пишет: «В моем распоряжении имелись поджелудочные железы от 15 случаев диабета и от одного случая остро протекавшей гликозурии», и в этих случаях он показал изменения островков Лангерганса [1, с.135]. Важным следствием экспериментальных и патологоанатомических исследований Соболева явились его выводы о выработке клетками островков особого гормонального вещества, оказывающего непосредственное влияние на углеводный обмен. На основании большого количества опытов на животных, патологоанатомических и гистологических исследований поджелудочной железы у экспериментальных животных и больных, погибших от сахарного диабета, Соболев сделал вывод, что островки Лангерганса являются органами внутренней секреции [32]. Кроме того, Соболев сделал очень важный вывод о том, как получить большее количество вещества, влияющего на сахарный обмен. «Ввиду трудности получения в большом количестве ткани желез, в которых сохранились лишь островки, возможно заменить их железами новорожденных животных, например, телят, у которых островки развиты, сравнительно с пищеварительным аппаратом, весьма хорошо, и железа поджелудочная у новорожденных почти не способна к пищеварительной работе, а поэтому можно надеяться, что пищеварительные соки не будут мешать действию островков. Во всяком слу-

чае, можно надеяться, что уже недалекому будущему принадлежит решение, удастся ли облегчить страдания диабетиков» [1, с.154]

Л.В. Соболев преклонялся перед гением К. Бернара и в своей диссертации подчеркивал, что предложенная Бернаром гипотеза о нервном происхождении диабета может быть частным случаем этого заболевания. Соболев пишет: «Claud Bernard впервые получил экспериментальным путем через укол в дно 4-го желудочка мозга гликозурию и продолжительное повышение содержания сахара в крови. ... Bernard полагает, что основа диабета человека лежит в расстройстве деятельности нервов, заведующих гликогенной и сахарообразовательной функцией печени. Эта теория была поддержана многими исследователями (Chaubeu и Kaufman, Morat и Dufourt, Пашутин), но появились новые исследования Меринга и Минковского показывающие, что вслед за вылушением поджелудочной железы у животных наступает резко выраженный диабет, продолжающийся до смерти животного. Этот диабет обладает всеми симптомами тяжелого диабета человека» [1, с.145].

В заключительной части диссертации Соболев пишет: «считаю своей обязанностью выразить искреннюю благодарность своему учителю профессору К.И. Виноградову за его руководство при получении мною специального образования. Глубокоуважаемому И.П. Павлову — благодарность за его интерес к моей работе и постоянную готовность помочь словами и делами» [1, с.155—156]. К 1912 г. Соболев опубликовал еще несколько работ о патологических изменениях поджелудочной железы при диабете, причем большинство этих статей вышло в медицинских журналах Германии, став достоянием мировой науки. Важность его публикаций трудно переоценить — ведь он не только выяснил функцию островков Лангерганса, но и указал вполне реальный способ получения животного инсулина. Указание Соболева на то, что регулирующее содержание сахара в крови вещество лучше получить от новорожденных животных, было реализовано на практике канадскими исследователями Бантингом и Бестом в 1921 г. Но, к сожалению, имя Л. В. Соболева при этом было прочно забыто как в России, так и за рубежом.

Л.В. Соболев родился в 1876 г. в г.Трубчевске Орловской губернии в семье чиновника. В 1893 г. поступил в Императорскую военно-медицинскую академию в Санкт-Петербурге, которую окончил с отличием в 1897 г. со званием «лекаря с отличием». Был оставлен в академии адъюнктом на кафедре патологической анатомии. В 1901 г. защитил докторскую диссертацию на тему «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях». После защиты диссертации Соболев получил право награничную командировку для научного усовершенствования. При обсуждении его кандидатуры на эту командировку И.П. Павлов заявил: «...беседуя с Соболевым по поводу его работы, я был поражен массой мыслей и глубокой вдумчивостью в затронутых им вопросах... Соболев производит на меня впечатление выдающейся личности» [32]. По возвращении Соболева из заграничной командировки он получил звание прозектора, а затем — приват-доцента на кафедре патологической анатомии. Занимался научными исследованиями и преподавал в Императорской военно-медицинской академии до 1912 г. Но судьба Соболева трагична. Соболев заболел рассеянным склерозом, и этот недуг вынудил его подать в 1912 г. прошение об от-

ставке. Л. В. Соболев скончался в 1919 г. в Петрограде, в клинике нервных болезней академии на сорок третьем году жизни.

О Л.В. Соболеве в России заговорили после появления второго тома эндокринологического руководства «Гормоны» (1936), написанного немецким ученым Паулем Тренделенбургом. «В 1900 году работами Соболева, — пишет автор, — было выяснено, что после перевязки протока погибает лишь перанхима, а островки еще долгое время остаются нетронутыми. Соболев предположил, что именно островки Лангерганса являются морфологическим субстратом, который играет роль при превращении углеводов. Время показало его правоту» [35]. По инициативе профессора Д.М. Российского в 1950 г. диссертация Л.В. Соболева была переиздана [2]. В предисловии Д.М. Российский отмечает, что исследования Соболева лежат в основе всей современной диабетологии [32]. Работа Соболева и его замечательные выводы были опубликованы в 1900 г., но лишь много лет спустя, в 1922 г., канадцы Бантинг и Бест получили активный противодиабетический препарат таким путем, как указывал Соболев, — из собачей поджелудочной железы, атрофированной в результате перевязки протока, и из поджелудочной железы новорожденных телят.

От экспериментов на животных к клинической практике

В 1921 г. канадским врачам Фредерику Бантингу и Чарльзу Бесту из Торонто удалось выделить инсулин из поджелудочной железы собаки. Этот препарат они ввели для проверки собаке, у которой был вызван «экспериментальный» диабет. Результаты были положительными. Затем Бантинг и Бест получили инсулин из поджелудочной железы животных и 11 января 1922 г. сделали инъекцию 14-летнему Леонарду Томпсону, погибавшему от кетоацидоза в Центральном больнице Торонто. Первый укол не облегчил состояния больного и даже привел к осложнению, но 23 января Леонарду опять начали вводить дополнительно очищенный усилиями химика Коллипа инсулин, и его самочувствие стало улучшаться: появился аппетит, вернулись силы, понизился уровень сахара в крови. Ребенок был спасен.

Фредерик Бантинг (1891—1941 гг.) родился в семье фермера. Еще в школьные годы он был потрясен медленным угасанием двух его товарищей, болевших сахарным диабетом. С этого времени Бантинга не покидала мысль, найти средства борьбы с этим заболеванием. Окончив в 1916 г. медицинский факультет Торонтского университета, Бантинг сразу же пошел на войну. После ранения находясь на излечении в госпитале, в Лондоне, он активно работал с медицинской литературой. Под влиянием прочитанного решил заняться исследовательской работой. Вернувшись на родину, он устроился младшим преподавателем физиологии [23]. В 1920 г., готовясь к занятиям со студентами, он прочитал статью М. Баррона «Отношение островков Лангерганса к диабету в связи с камнями поджелудочной железы» [8]. Автор сообщал, что камни выводных протоков поджелудочной железы приводят к атрофии поджелудочной железы. Эта статья всколыхнула давнее желание Бантинга бороться с сахарным диабетом, и он поставил перед собой цель, добиться атрофии панкреаса перевязкой выводного протока, экстрагировать активное вещество из ее остатка и ввести этот экстракт

панкреатэктомированному животному (модель Минковского). К этому времени уже было известно, что поджелудочная железа выполняет двойную функцию: выделяет пищеварительные ферменты, которые по протокам попадают в двенадцатиперстную кишку, а островки Лангерганса секретируют инсулин, поступающий в кровь. В живой поджелудочной железе эти субстанции не смешиваются. Просто разрушать поджелудочную железу, взять экстракт было бы грубой операцией, так как при этом инсулин (белок) разрушается пищеварительными ферментами (трипсином). Бантинг понял, что, прежде всего надо добиться атрофии желез, которые секретируют пищеварительные ферменты у живых животных. Для проведения такой работы требовалась экспериментальная база и подопытные животные. Желая получить экспериментальную базу и поддержку, Бантинг обратился к профессору Маклеоду (Торонто).

Джон Маклеод был известным ученым патофизиологом, который еще в 1913 г. выражал сомнение в гормональной функции поджелудочной железы [12]. С большим трудом Бантинг выпросил право работы в лаборатории Маклеода. Ассистентом к нему был назначен Чарльз Бест, закончивший четвертый курс медицинского факультета, владеющий методом определения содержания сахара в крови. Бантинг и Бест перевязали проток, выводящий сок поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку и через 7 недель после перевязки протока обнаружили, что поджелудочная железа уменьшилась до трети нормальной массы. Гистологический анализ показал отсутствие здоровых ацинарных клеток. Экстракт, полученный из атрофированной поджелудочной железы собаки, ввели другим собакам у которых после удаления поджелудочной железы уже развились классические симптомы сахарного диабета. Вначале опыты были неудачными. Однако через два месяца Бантингу удалось получить более качественный экстракт, который был введен псу, умирающему от диабета. На один день состояние собаки улучшилось. Но на следующий день собака все таки погибла. Бантинг понял, что это случилось от недостатка инсулина во введенном экстракте, и стал искать способ получения большего количества действенного вещества. Бантинг вспомнил о статье [10], в которой отмечалось, что у младенцев в панкреасе вполне сформирован островковый аппарат, тогда как ткани поджелудочной железы, производящие пищеварительный сок, еще недоразвиты. Основываясь на этом, Бантинг решил, что самый подходящий источник инсулина — железы новорожденных телят. Бантинг с Бестом разработали способ экстракции препарата из телячьих желез. Все это время профессор Маклеод скептически относился к исследованиям и никак не поддерживал их. Однажды Маклеод попросил Бантинга ознакомить с полученными результатами, заинтересовался этими результатами и подключил химика Коллипа к очистке и стандартизации инсулина. Работа по изучению инсулина успешно продолжалась, и 6 ноября 1921 г. Бантинг и Бест сообщили о своих опытах в лечении диабета у подопытных животных Американскому физиологическому обществу в Нью Хавене.

В своей первой работе Бантинг и Бест использовали для приготовления активного экстракта ткань поджелудочной железы собаки через 7—10 недель после перевязки протока. В этом случае ацинарные клетки разрушались, а клетки островков оставались без изменения. Ткань разру-

шенной железы разводили раствором Рингера. Введение такого экстракта депанкреатизированным собакам понижало содержание сахара в крови и в моче [3]. В последующем такой экстракт готовили из поджелудочной железы зародыша теленка. В этом случае, — по словам проф. Бабкина (Врачебное дело, 1923, № 1—2), — Бантинг и Бест основывались на данных Ibrachima (Biochemische Zeitschrift, 1909, Bd. XXII. S.24), который писал об отсутствии протеолитических ферментов в поджелудочной железе человека до 5-го месяца утробной жизни. Полученный таким способом экстракт не содержал протеолитических ферментов. Он обладал всеми теми же свойствами, что и экстракт из перерожденной поджелудочной железы [4]. Наконец, активные экстракты из целой железы взрослого быка были приготовлены при помощи алкоголя. Обработка 95%-ным алкоголем предотвращала разрушительное действие трипсина на активное антидиабетическое начало железы и удаляла жиры. С помощью центрифугирования экстракт освобождался от солей. Введение его под кожу также понижало содержание сахара в крови и в моче [5]. Исследования показали, что инсулин снижает содержание сахара не только у депанкреатизированных животных, но и у нормальных животных (кроликов) [6].

Маклеод и его группа добились значительной очистки вытяжки, и было решено начать введение ее больным сахарным диабетом. Бантинг, действуя в лучших медицинских традициях, сначала сделал инъекции препарата себе, затем — Бесту и, наконец, нескольким тяжелым больным в Центральном больнице Торонто. Положительные результаты были налицо. Бантинг и помогающие ему врачи буквально воскрешали инсулином сотни больных диабетом. Наиболее важные экспериментальные и клинические данные, полученные в 1922 г., представлены в работе [3—7].

Успех Бантинга был обеспечен тем, что он изначально, напрямую был нацелен на излечение человека, его мало волновали академические проблемы. Путь его был очень труден, но он был оправдан. Вместо того, чтобы получить патент на инсулин и разбогатеть, Бантинг передал все свои права на него Торонтскому университету. В 1923 г. Бантингу и Маклеоду за открытие инсулина была присуждена Нобелевская премия. Бантинг поделился с Бестом частью своей премии, а Маклеод сделал то же самое в отношении Коллипа. В 1930 г. в Торонто был открыт Научно-исследовательский институт им. Бантинга, который он и возглавлял. Бантинг стал национальным героем. Налаживание производства инсулина происходило быстро и уже 15 октября 1923 г. был выпущен инсулин животного происхождения. В 1945 г. была установлена последовательность аминокислот в инсулине [19]. В период с 1923 по 1982 гг., практически 60 лет, диабетики пользовались инсулином, получаемым из поджелудочных желез животных. В настоящее время для лечения сахарного диабета находят применение генно-инженерный инсулин.

В 1934 г. Бантинг был посвящен Великобританией в рыцарское достоинство, а в 1935 г. избран членом Королевского общества в Лондоне. В 1935 г. Бантинг посетил Советский Союз, был участником XV международного конгресса физиологов, познакомился с И.П. Павловым, который назвал работу Бантинга величайшим за последние 50 лет открытием. Бантинг совершил восемь недельную поездку по СССР. Он был поражен государственным

обеспечением науки, бесплатным обучением в вузах, бесплатной медицинской помощью населению, успехами в борьбе с инфекциями, заботами государства о детях, домами отдыха и санаториями. Бантинга поразило, что Красная армия не только военная, но и культурно-просветительская организация. Об этом он часто писал в канадской печати и заявлял публично. В связи со смертью И.П. Павлова Бантинг прислал некролог полный восторга и любви к русскому народу [23]. Жизнь же самого Бантинга была непродолжительной. 22 февраля 1941 г. бомбардировщик, на котором Бантинг летал в Лондоне для проверки в боевой обстановке изготовленной в его институте специальной одежды для летчиков, потерпел над Ньюфаундлендом аварию и Бантинг погиб. Лучшим памятником этому замечательному ученому является открытый им инсулин, отмечает известный Советский диабетолог Генес в своей статье в 1966 г. «25 лет со дня смерти Ф. Бантинга» [23]. В этой же работе автор статьи упоминает и о Соболеве.

Обсуждение вопроса о приоритете

В следующие два десятилетия после экспериментов Л.В. Соболева был предпринят ряд попыток выделить островковый секрет как потенциальное лекарство. В 1906 Zuelzer достиг некоторого успеха в снижении уровня глюкозы в крови подопытных собак панкреатическим экстрактом, но не мог продолжить свою работу (G.L. Zuelzer, 1906). Скотт из Чикагского университета использовал водный экстракт поджелудочной железы и отмечал «некоторое уменьшение глюкозурии» (E. L. Scott 1912), но он не смог убедить своего руководителя в важности своих исследований, и вскоре эти эксперименты были прекращены. Такой же эффект демонстрировал и Кляйнер в Рокфеллеровском университете (I.S. Kleiner, 1919), но его работа была прервана началом первой мировой войны. Все эти перечисленные источники подробно обсуждаются в работах, [35, 49]. После первой мировой войны с сообщением о получении водного экстракта поджелудочной железы животных, снижающего уровень сахара в крови и моче, выступил патофизиолог Николае Паулеску (1869—1931), давший новому гормону имя «панкрейн». Румын по происхождению, он много лет работал во Франции и с 1899 г. искал в поджелудочной железе агент для лечения сахарного диабета. В 1921 г. Паулеску впервые выделил очищенный водный белковый экстракт островков Лангерганса, купировавший при внутривенном введении кетоацидоз и гипергликемию у панкреатэктомированных собак с экспериментальным сахарным диабетом [18]. Паулеску запатентовал свое открытие «Панкреин» за год раньше до работ Бантинга об инсулине. Однако, клинических испытаний этого средства на людях он не проводил, поэтому официально первооткрывателями способа лечения диабета считаются канадцы Бантинг и Маклеод. Отчаянные протесты не помогли Паулеску отстаивать свой приоритет в борьбе за Нобелевскую премию 1923 г. по физиологии и медицине. Некоторые ученые в особенности в Руминии считают Паулеску истинным первооткрывателем инсулина.

После опубликования первых работ об инсулине Глей предложил вскрыть и опубликовать письмо, переданное им в Парижское биологическое общество еще 1905 г. Как отмечает Тернделенбург [35] в этом письме Глей указал на

то, что инсулярные клетки, по-видимому, повинны в возникновении панкреатического диабета. Он приготовил вытяжки из поджелудочных желез, ставшими склеротическими вследствие перевязки выводных протоков. Впрыскивание этих вытяжек понижало уровень сахара в моче собак с панкреатическим диабетом (Gley, 1922). Независимо Шубер и Крастель (Kraestel, 1923) были также близки к лечению диабета вытяжками [35].

Из приведенных данных следует отметить, что Бантинг и Бест принципиально нового ничего не сделали, но произвели огромную полезную работу по внедрению уже имеющихся экспериментальных достижений в клиническую практику. Можем провести параллель между открытием инсулина и открытием пенициллина. А. Флеминг, Э. Чейн, Г. Флори получили Нобелевскую премию в 1945 г. со следующей формулировкой «За открытие пенициллина и его целебного воздействия при различных инфекционных болезнях». Флеминг по сути открыл антибактериальное свойство пенициллина, а Чейн и Флори выделили пенициллин в чистом виде, впервые использовали его для лечения людей и организовали промышленное производство во время второй мировой войны. В случае лечения диабета это не так. Нобелевскую премию получили два ученых — Бантинг и Маклеод формулировкой «за открытия инсулина». Но инсулин был открыт раньше. Можно сказать, что нет третьего лауреата, т.е., нет имени первооткрывателя инсулина или теоретического лидера. Джона Маклеода, хотя он и был известным специалистом диабетологом, теоретическим лидером или первооткрывателем назвать нельзя, так как он лишь присоединился уже к работе по очистке и стандартизации инсулина, которую выполнял главным образом Коллип. Но все же следует отметить, что без хорошей технологической базы, которая была у Маклеода, все попытки Бантинга получить инсулин пригодный для лечения людей были бы тщетными. Бантинг и Бест получили активные противодиабетические препараты таким путем, как указывал Соболев, — из атрофированной в результате перевязки протока поджелудочной железы собаки, или без хирургической операции из поджелудочной железы новорожденных телят. Можно сказать, что среди двух Нобелевских лауреатов 1923 г. Бантинга и Маклеода нет первооткрывателя. Таким мог бы быть Оскар Минковский знаменитый врач и экспериментатор впервые установивший связь между поджелудочной железой и диабетом или Леонид Васильевич Соболев, который впервые установил эндокринную функцию островков Лангерганса и предложил верный путь к лечению диабета.

В работах Бантинга и Беста, посвященных «открытию инсулина», не упоминаются исследования Соболева. Однако в 1923 г. Macleod в журнале «Врачебное дело» опубликовал статью под названием «Инсулин». В этой статье Маклеод сообщает, что «Соболев установил дегенерацию ацинарных клеток поджелудочной железы при закупорке протока и сохранность при этом островков Лангерганса. Это было подтверждено другими исследователями и оказало сильную поддержку островковой гипотезе» [45]. В 1923 г. в этом же журнале были опубликованы статьи профессоров Бабкина, Яроцкого, Когана и Гене об инсулине и диабете. Но российские ученые в отличие от Маклеода ни словом не упоминали о Соболеве, за исключением Яроцкого, который упомянул Соболева лишь в контексте своих заслуг, а в литературных источниках труд

Соболева не приводится. Позже Маклеод в монографии [13], посвященной инсулину, приводит данные из анатомической части работы Соболева, касающиеся перевязки протока, но не упоминает о его предложениях применять для лечебных целей при сахарном диабете препараты из островковой части поджелудочной железы. Кроме того, приписывая открытие разрушения антидиабетического гормона пищеварительными энзимами поджелудочной железы, сначала Конгейму (1904), а затем Лешке (1910) и Скотту (1912), Маклеод, зная работу Соболева, не упоминает о том, что указание на разрушение антидиабетического гормона [инсулина] пищеварительными энзимами впервые было высказано Соболевым в 1901 г. [21, 31, 32]. Только Тренделенбург в своей монографии, написанной в 1936 г., говорит о значении исследований Соболева в открытии инсулина. Строгий историко-научный подход к изучению открытия инсулина заставил Тренделенбурга подчеркнуть [35], что все основные положения работы Бантинга за 20 лет до него были сформулированы Л.В. Соболевым. Тренделенбург отмечает: «В конце 1920 года Бантинг ... обратился к ... Маклеоду с предложением употребить в качестве исходного материала для получения содержащих инсулин вытяжек поджелудочных желез, свободных от пищеварительных ферментов вследствие перевязки выводного протока; таким путем он надеялся исключить ферментативное разрушение гормона островков Лангерганса во время приготовления экстракта, и в начале 1921 года Бантинг совместно с Бестом начал опыты по приготовлению такой вытяжки. Таким образом Бантинг исходил из тех же предпосылок, как и до него высказали Глей и Скотт, а еще раньше Соболев» [35]. В 1949 г. в своей статье «История открытия инсулина» академик В.Г. Баранов также отмечает заслуги Соболева в изучении природы диабета [22].

Во вступительной статье к переизданной в 1950 г. докторской диссертации Л.В. Соболева, проф. Д.М. Российский отмечает: «С именем Бантинга и Беста незаслуженно связывают открытие инсулина, на самом же деле ход их исследования повторяет лишь то, что давно было доказано Соболевым, и их заслуга, основанная на достижениях лабораторной техники и новых методов химического исследования, заключается лишь в практическом осуществлении экспериментальных и теоретических выводов Соболева» [32]. Л.С. Саламон в 1971 г., рассматривая историю открытия инсулина, ставит вопрос: почему идея Соболева не была замечена научной общественностью? Эта парадоксальная ситуация объясняется, по мнению профессора Саламона, тем, что в те годы господствовало представление о возникновении диабета вследствие нарушений функции печени. Автором этой теории был К. Бернар, авторитет которого был чрезвычайно высок и он имел многочисленных сторонников. Исходная предпосылка опытов Соболева был совершенно иной [33]. Следует отметить, что Соболев занимался и проблемой атеросклероза. Так, в 1909 г. Соболев в немецком журнале (Zsch., f. Path., Bd. 3) опубликовал статью — «К вопросу экспериментального атеросклероза». По заданию Соболева его студент С.С. Халатов стал изучать характер изменений печени у кроликов при атеросклерозе. Позже, из-за тяжелой болезни Соболева руководство над этой работой взял на себя Н.Н. Аничков. В 1913 г. Н.Н. Аничков и С.С.Халатов установили роль холестерина в патогенезе атеросклероза путем моделирования этого заболевания на

кролика. Мы здесь не обсуждаем проблему атеросклероза, но из сказанного следует, что Аничков хорошо знал как Соболева, так и его работы. На основании сказанного можно согласиться с точкой зрения [33], что большая часть научно-медицинской общественности в отношении к своему гениальному соотечественнику оставалась равнодушной. И до появления работы Тренделенбурга [35] Соболев оставался вне поля зрения научной общественности. В работе Розенфельда [49] также отмечается приоритет Соболева [20] в установлении роли повреждений островков Лангерганса при возникновении диабета.

В течение более чем полувека о Соболеве в нашей стране упоминали очень редко. В 2010 г. появилась статья Л.А. Сорокиной «Л.В. Соболев — у истоков открытия инсулина», [34]. Эта статья ценна тем, что она обращает внимание на забытую в течение, более чем 50 лет, проблему. Не случайно, что статья Сорокиной была перепечатана в 2013 г. в первом номере журнала «Сахарный диабет». Чуть позже в статье «Непризнанный гений» М. Ахманов выдвигает свою версию относительно судьбы работ Соболева. Он пишет «На первом этапе исследования, при выполнении своей диссертационной работы Соболев, в отличие от Бантинга, вероятно не ставил задачу получить лечебный препарат, он был не лечащим врачом, а ученым-медиком» [21]. Этот же автор обращает внимание на то, что канадский историк науки Майкл Блисс, автор фундаментального труда [39], утверждает, что на мысль перевязки протоков поджелудочной железы Бантинга натолкнула статья М. Баррона [8]. В книге Блисса, вышедшей в 1982 г., упоминаний о Соболеве нет, хотя автор подробно пишет о других ученых, претендующих на открытие инсулина (в частности, о работах 1920—1921 гг. румынского медика Николае Паулеску [18]. Что касается связи между диабетом и поражением островков Лангерганса, то эту идею, как сообщает Блисс, впервые высказал в 1901 г. врач Юджин Опи (E. Opie) [17], работавший в университете Джона Хопкинса. Однако в отличие от Блисса в своей статье в 2002 г. американский автор Louis Rosenfeld отмечает: «В 1901 году Л.В. Соболев (1876—1819) показал, что закупорка панкреатического протока у кроликов, кошек и собак приводит к постепенной атрофии и разрушению ферментов секреции ацинарных клеток, тогда как островковые клетки оставались целыми неделями, без признаков сахара в моче (глюкозурии). Таким образом, экспериментальные и патологоанатомические доказательства укрепили веру, что островки были ключом к объяснению диабета» [47]. Розенфельд при этом цитирует работу Соболева [20]. В 2012 г. акад. Г.В. Мельниченко с соавторами еще раз подчеркивают, что приоритет открытия эндокринной функции островков Лангерганса и путей получения активного противодиабетического средства принадлежит Л.В. Соболеву [31].

В заключение следует отметить, что в истории науки есть примеры, когда открытия переоткрываются. Так, бурное развитие научной генетики началось с 1900 г., когда в разных странах — Германия, Австрия, Нидерланды — независимо друг от друга К.Э. Корренс, Э. Чермак-Зайзенег и Х. Де Фриз сформулировали законы наследственности. Однако именно Мендель вошел в историю науки как первооткрыватель законов генетики, хотя его работы в течение полувека были забытыми и не востребованными. Пусть сравнение Соболева с Менделем не совсем корректно, но все же вопрос: почему же Соболев был

так забыт и не признан, остается открытым. Здесь уместно привести слова проф. Д.М. Российского: «Отечественная медицинская наука обогатила человечество многими замечательными открытиями. Мы должны бороться за сохранение приоритета о выдающихся работах и открытиях наших ученых, имеющих огромное значение для всего человечества» [32].

Список литературы

1. Соболев Л.В. К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях (экспериментально и патологоанатомическое исследование). Диссертация на степень доктора медицины. — СПб., 1901. — 177 с.
2. Соболев Л.В. К морфологии поджелудочной железы / Под ред. проф. Д.М. Российского. — М.: Государственное издательство медицинской литературы (ГИМЛ), 1950. — 160 с.
3. Banting F.G., Best C.H. The internal secretion of the pancreas // Journal of Laboratory Clinical Medicine. — 1922. — February. — Vol. 7, № 5. — P. 256—271.
4. Banting F.G., Best C.H. Pancreatic Extracts // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. — 1922. — May. — Vol. 7, № 8. — P. 464—472.
5. Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Macleod J.J.R. The preparation of pancreatic extracts containing insulin // Transactions of the Royal Society of Canada, Section. — Vol. 1922 (цитируется по Тренделенбург [35])
6. Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Macleod J.J.R., Noble E.C. The Effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits // The American Journal of Physiology. — 1922. — Vol. XLII. — P. 162—176.
7. Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Campbell W.R., Fletcher A.A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus // Canadian Medical Association Journal. — 1922. — March. — Bd. 12. — № 3. — S. 141—146.
8. Barron M. The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes With Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis // Surgery, Gynecology and Obstetrics. — 1920. — Vol. 3, № 5. — P. 437—448.
9. Bernard Cl. Memoire sur le pancreas et sur le role du suc pancreatique des les phenomenes digestifs, particulierment dans la digestion des matieres grasse neutres. — Paris: J.B. Balliere, 1856 (цитируется по Л.В. Соболеву [1]).
10. Laguesse G.E. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas // Comptes Rendus Societe Biologie. — 1893. — Vol. 45, № 5. — P. 819—820.
11. Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse, inaugural dissertation. — Berlin: G. Lange, 1869.
12. Macleod J.R. Diabetes: Its Pathological Physiology. — Лондон, 1913. — 224 с.
13. Macleod J.R. Kohlydratstoffwechsel und Insulin. — Berlin, 1927. — 375 с.
14. von Mering J., Minkowski O. Diabetes mellitus nach pankreasextirpation // Centralblatt für klinische Medizin, Leipzig. — 1889. — Bd. 10, № 23. — S. 393—394.
15. von Mering J., Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation // Arch. exp. Path. Pharm. — 1890. — Bd. 26. — S. 371—387.
16. Minkowski O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas // Arch. Ex. Path u Pharmakol. — 1893. — Bd. 31. — S. 85—189.
17. Opie E.L. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans // J. Exp. Med. — 1900. — № 5. — P. 527—540.
18. Paulesco N.C. Action de l'extrait pancreatique injecte dans le sang chez un animal diabetique // Comptes rendus des stances de la Societe de biologie (C. r. d. seanc. Soc. Biol.). — 1921. — Vol. 85, № 27. — P. 555—559.
19. Singer F. The free amino groups of insulin // Biochem. J. — 1945. — Vol. 39. — P. 507—515.
20. Ssobolew L.W. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldruse // Archiv für pathologische und anatomie und physiologie und für klinische medizine. — 1902. — Bd. 168. — S. 91—128.

21. Ахманов М.А. Непризнанный гений // Диабет. Образ жизни. — 2014. — № 3. — С. 11—15.

22. Баранов В.Г. К Истории открытия инсулина // Клиническая медицина. — 1949. — Т. 27, № 4. — С. 21—23.

23. Генес С.Г. 25 лет со дня смерти Ф. Бантинга // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1966. — Т. 10, № 4. — С. 89—91.

24. Герасименко О.Р. Оскар Минковский — открытие, изменившее мир // Сахарный диабет. — 2008. — № 4. — С. 102—103.

25. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. — 2013. — № 3. — С. 2—10.

26. Елецкая О.И. Острый панкреатит. — Изд. «Медицина», Ленинградское отделение. — 1971. — С. 10—11. — 183 с.

27. Железнякова В. Поль Лангерганс. 140 лет открытия островков поджелудочной железы // Сахарный диабет. — 2009. — № 2. — С. 94—95.

28. Ковнер С. История медицины. В трех томах. — Киев. 1876—1888 гг. — 1000 с.

29. Копаладзе Р.А. Алкмеон из Кротона (VI век до н.э.) — врач, биолог, патолог и нейрофизиолог, производивший viviseкцию на животных. Биоэтика // Патогенез. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 68—72.

30. Копаладзе Р.А. Эксперименты на животных и важнейшие достижения в истории биомедицины // Успехи физиологических наук. — 2014. — Т. 45, № 3. — С. 23—44.

31. Мельниченко Г.А., Кандрор В.И., Маколина Н.П., Иванова Н.Д. К истории развития эндокринологии в России. Леонид Васильевич Соболев // Проблемы эндокринологии. — 2012. — № 2. — С. 71—72

32. Российский Д.М. Л.В. Соболев и его работы по изучению островкового аппарата поджелудочной железы // Предисловие к книге Л.В. Соболева «К морфологии поджелудочной железы». — М.: ГИМЛ, 1950. — С. 3—12.

33. Салямон Л.С. О некоторых факторах, определяющих восприятие нового слова в науке // Сборник статей — Научное открытие и его восприятие / Под ред. С.Р. Микулинского, М.Г. Ярошевского. — М.: Наука, 1971. — С. 95—114.

34. Сорокина Л.А. Леонид Васильевич Соболев (1876—1919): у истоков открытия инсулина // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16. — № 5. — С. 526—528 (Статья перепечатана в журнале «Сахарный диабет», 2013. — № 1. — С. 103—105).

35. Тренделенбург П. Гормоны. Их физиология и фармакология. Т. 2. — М.—Л.: Медгиз, 1936 г. 464 с. Раздел «Исторические данные об изменении знания инсулярных клеток». — С. 293—298.

36. Утехин В.И., Гурилов Л.П., Гудине В. Оскар Минковский: жизнь и вклад в становлении патохимии // Бюллетень федерального центра, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — СПб., 2013. — С. 91—103.

37. Чурилов Л.П. Великие антиподы // Диабет. Образ жизни. — 2014. — № 4. — С. 3—8.

38. Bliss M. The Discovery of Insulin // Chicago, Toronto: Univ. Press — McClelland & Stewart Ltd., 1982. — 304 p.

39. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management, 1st ed. London: Bailliere Tindall. — 1988. — P. 1—36.

40. Daremberg C., Ruelle E. (eds.) Oeuvres de Rufus d'Éphèse. — Paris: Balliere, 1879. — P. 157.

41. Houssay B.A. The discovery of pancreatic diabetes. The role of Oscar Minkowski // Diabetes. — 1952. — Vol. 1, № 2. — P. 112—116.

42. Jogens V. Oskar Minkowski (1858—1931). An outstanding master of diabetes research // Hormones. — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 310—311.

43. Jolles S. Paul Langerhans // Journal of Clinical Pathology. — 2002. — Vol. 55, № 4. — P. 243.

44. Lerner V., Finkelstein Y., Witztum E. The enigma of Lenin's (1870—1924) malady // Eur. J. Neurol. — 2004. — Vol. 11, № 6. — P. 371.

45. Macleod J.R. Инсулин // Врачебное дело. — 1923. — № 18—20. — С. 457—462.

46. Rhoads J.E., Folin L.S. The History of Surgery of the Pancreas // Howard J.M., Jordan G.L., Reber H.A. Surgical Diseases of the Pancreas. Lea & Febiger. — 1987. — P. 3—10.

47. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and Controversy // Clinical Chemistry. — 2002. — Vol. 48, № 12. — P. 2270—2288.

References

- Sobolev L.V. K morfologii podzheludochnoj zhelezy pri perev'jazke ee protoka, pri diabete i nekotoryh drugih uslovijah (jeksperimental'no i patologoanatomicheskoe issledovanie). Dissertacija na stepen' doktora mediciny. — SPb., 1901. — 177 s.
- Sobolev L.V. K morfologii podzheludochnoj zhelezy / Pod red. prof. D.M. Rossijskogo. — M.: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury (GIML), 1950. — 160 s.
- Banting F.G., Best C.H. The internal secretion of the pancreas // Journal of Laboratory Clinical Medicine. — 1922. — February. — Vol. 7, № 5. — P. 256—271.
- Banting F.G., Best C.H. Pancreatic Extracts // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. — 1922. — May. — Vol. 7, № 8. — P. 464—472.
- Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Macleod J.J.R. The preparation of pancreatic extracts containing insulin // Transactions of the Royal Society of Canada, Section. — Vol. 1922 (цитируется по Тренделенбург [35])
- Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Macleod J.J.R., Noble E.C. The Effect of pancreatic extract (insulin) on normal rabbits // The American Journal of Physiology. — 1922. — Vol. XLII. — P. 162—176.
- Banting F.G., Best C.H., Collip J.B., Campbell W.R., Fletcher A.A. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus // Canadian Medical Association Journal. — 1922. — March. — Bd. 12. — № 3. — S. 141—146.
- Barron M. The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis // Surgery, Gynecology and Obstetrics. — 1920. — Vol. 3, № 5. — P. 437—448.
- Bernard Cl. Memoire sur le pancreas et sur le role du suc pancreatique das les phenomenes digestifs, particulierment dans la digestion des matieres grasse neutres. — Paris: J.B. Balliere, 1856 (цитируется по Л.В. Соболеву [1]).
- Laguesse G.E. Sur la formation des ilots de Langerhans dans le pancreas // Comptes Rendus Societe Biologie. — 1893. — Vol. 45, № 5. — P. 819—820.
- Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse, inaugural dissertation. — Berlin: G. Lange, 1869.
- Macleod J.R. Diabetes: Its Pathological Physiology. — Лондон, 1913. — 224 с.
- Macleod J.R. Kohlydratstoffwechsel und Insulin. — Berlin, 1927. — 375 с.
- von Mering J., Minkowski O. Diabetes mellitus nach pankreasextirpation // Centralblatt für klinische Medizin, Leipzig. — 1889. — Bd.10, № 23. — S. 393—394.
- von Mering J., Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation // Arch. exp. Path. Pharm. — 1890. — Bd. 26. — S. 371—387.
- Minkowski O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas // Arch. Ex. Path u Pharmakol. — 1893. — Bd. 31. — S. 85—189.
- Opie E.L. The relation of diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands of Langerhans // J. Exp. Med. — 1900. — № 5. — P. 527—540.
- Paulesco N.C. Action de l'extract pancretique injecte dans le sang chez un animal diabeticque // Comptes rendus des stances de la Societe de biologie (C. r. d. seanc. Soc. Biol.). — 1921. — Vol. 85, № 27. — P. 555—559.
- Singer F. The free amino groups of insulin // Biochem. J. — 1945. — Vol. 39. — P. 507—515.
- Sobolev L.W. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldruse // Archiv für pathologische und anatomie und physiologie und für klinische medizine. — 1902. — Bd. 168. — S. 91—128.
- Ahmanov M.A. Nepriznannyj genij // Diabet. Obraz zhizni. — 2014. — № 3. — С. 11—15.
- Baranov V.G. K Istorii otkrytija insulina // Klinicheskaja medicina. — 1949. — Т. 27, № 4. — С. 21—23.
- Genes S.G. 25 let so dnja smerti F. Bantina // Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. — 1966. — Т. 10, № 4. — С. 89—91.
- Gerashimenko O.R. Oskar Minkovskij — otkrytie, izmenivshee mir // Saharnyj diabet. — 2008. — № 4. — С. 102—103.
- Dedov I.I. Innovacionnye tehnologii v lechenii i profilaktike saharnogo diabeta i ego oslozhnenij // Saharnyj diabet. — 2013. — № 3. — С. 2—10.

Поступила 09.05.2015

26. Eleckaja O.I. Ostryj pankreatit. — Izd. «Medicina», Leningradskoe otdelenie. — 1971. — S. 10–11. — 183 c.
27. Zheleznyakova V. Pol' Langergans. 140 let otkrytija ostrovkov podzheludochnoj zhelezy // Saharnyj diabet. — 2009. — № 2. — S. 94–95.
28. Kovner S. Istorija mediciny. V treh tomah. — Kiev. 1876–1888 gg. — 1000 s.
29. Kopaladze R.A. Alkmeon iz Krotona (VI vek do n.je.) — vrach, biolog, patolog i nefrofiziolog, proizvodivshij vivisekciju na zhivotnyh. Biojetika // Patogenez. — 2013. — T. 11, № 2. — S. 68–72.
30. Kopaladze R.A. Jeksperimenty na zhivotnyh i vazhnejšie dostizhenija v istorii biomediciny // Uspehi fiziologicheskikh nauk. — 2014. — T. 45, № 3. — S. 23–44.
31. Mel'nichenko G.A., Kandror V.I., Makolina N.P., Ivanova N.D. K istorii razvitiya jendokrinologii v Rossii. Leonid Vasil'evich Sobolev // Problemy jendokrinologii. — 2012. — № 2. — S. 71–72.
32. Rossijskij D.M. L.V. Sobolev i ego raboty po izucheniju ostrovkovogo apparata podzheludochnoj zhelezy // Predislovie k knige L.V. Soboleva «K morfologii podzheludochnoj zhelezy». — M.: GIML, 1950. — S. 3–12.
33. Saljamon L.S. O nekotoryh faktorah, opredelajushhix vospriyatje novogo slova v nauke // Sbornik statej — Nauchnoe otkrytie i ego vospriyatje / Pod red. S.R. Mikulinskogo, M.G. Jaroshevskogo. — M.: Nauka, 1971. — S. 95–114.
34. Sorokina L.A. Leonid Vasil'evich Sobolev (1876–1919): u istokov otkrytija insulina // Arterial'naja gipertenzija. — 2010. — T. 16. — № 5. — S. 526–528 (Stat'ja perepechatana v zhurnale «Saharnyj diabet», 2013. — № 1. — S. 103–105).
35. Trendelenburg P. Gormony. Ih fiziologija i farmakologija. T. 2. — M.—L.: Medgiz, 1936 g. 464 s. Razdel «Istoricheskie dannye ob izmenenii znaniya insuljarnyh kletok». — S. 293–298.
36. Utehin V.I., Gurilov L.P., Gudine V. Oskar Minkovskij: zhizn' i vklad v stanovenii patohimii // Bjuleten' federal'nogo centra, krovi i jendokrinologii im. V.A. Almazova. — SPb., 2013. — S. 91–103.
37. Churilov L.P. Velikie antipody // Diabet. Obraz zhizni. — 2014. — № 4. — S. 3–8.
38. Bliss M. The Discovery of Insulin // Chicago, Toronto: Univ. Press — McClelland & Stewart Ltd., 1982. — 304 p.
39. Glazer G. Contentious issues in acute pancreatitis. Acute pancreatitis. Experimental and clinical aspects of pathogenesis and management, 1st ed. London: Bailliere Tindall. — 1988. — P. 1–36.
40. Daremberg C., Ruelle E. (eds.) Oeuvres de Rufus d'Éphèse. — Paris: Balliere, 1879. — P. 157.
41. Houssay B.A. The discovery of pancreatic diabetes. The role of Oscar Minkowski // Diabetes. — 1952. — Vol. 1, № 2. — P. 112–116.
42. Jogens V. Oskar Minkowski (1858–1931). An outstanding master of diabetes research // Hormones. — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 310–311.
43. Jolles S. Paul Langerhans // Journal of Clinical Pathology. — 2002. — Vol. 55, № 4. — P. 243.
44. Lerner V., Finkelstein Y., Witztum E. The enigma of Lenin's (1870–1924) malady // Eur. J. Neurol. — 2004. — Vol. 11, № 6. — P. 371.
45. Macleod J.R. Инсулин // Врачебное дело. — 1923. — № 18–20. — С. 457–462.
46. Rhoads J.E., Folin L.S. The History of Surgery of the Pancreas // Howard J.M., Jordan G.L., Reber H.A. Surgical Diseases of the Pancreas. Lea & Febiger. — 1987. — P. 3–10.
47. Rosenfeld L. Insulin: Discovery and Controversy // Clinical Chemistry. — 2002. — Vol. 48, № 12. — P. 2270–2288.

Received 09.05.2015

The history of the discovery of the endocrine function of the pancreas. Modelling of diabetes mellitus

Kopaladze R.A.

FSBSInstitution «research Institute of General Pathology and Pathophysiology»
Russia, 125315, Moscow, Baltijskaya St. 8. e-mail: revazkop@mail.ru

The intensive use of modelling techniques on animals of human diseases began in the second half of the nineteenth century. Experimental modelling of diabetes mellitus should be picked out for originality of its method and as a model of the socially significant disease. O. Minkowski demonstrated that the pancreas removal leads to the accumulation of sugar in the animals' blood and urine. Later, L.V. Sobolev showed that the ligation of the excretory duct leads to the atrophy of a part of the digestive gland, whereas its insular part is saved and the diabetes does not occur. This allowed to Sobolev to come to the conclusion that the removal of the pancreas according Minkowski leads to the emergence of diabetes due to the removal of the islets of Langerhans, which secrete a substance (insulin) that regulate blood sugar. L.V. Sobolev for obtaining undefeated by digestive enzymes active anti-diabetic extract (insulin) suggested to use the atrophied by ligation the pancreas duct of adult animals or the normal pancreas of newborn calves. 20 years later, in 1923, the canadian researchers Banting and Macleod received the Nobel prize for obtaining insulin and its introduction into clinical practice. There were used the methods proposed by L.V. Sobolev in the early twentieth century.

Keywords: pancreas, pancreatectomy, islets of Langerhans, insulin, diabetes mellitus, modelling