

Штрихи к истории открытия инсулина. Sir Frederick Grant Banting

С. И. Рыбаков

В преддверии 100-летней годовщины со времени открытия инсулина, спасающего от преждевременной смерти сотни тысяч больных с сахарным диабетом (СД), представляется целесообразным вспомнить создателей этого препарата, а также имена их предшественников, без которых это открытие века не могло состояться, и об условиях, в которых оно стало возможным. Об инсулине и истории его создания написано большое количество статей и монографий, так что сказать что-нибудь новое по этому вопросу весьма затруднительно. Тем не менее, хотелось бы еще раз вернуться к этому событию, отметить основные этапы его развития и тот резонанс, который оно вызвало в мире. Приведенные данные могут вызвать интерес у представителей многих специальностей, а не только у эндокринологов. Следует также учесть, что в медицину ежегодно приходят тысячи молодых врачей, для которых информация об этом эпохальном открытии будет безусловно полезной.

История создания инсулина представляет собой захватывающее описание событий почти столетней давности, предшествующих его открытию, интенсивных поисков и находок в процессе создания, а также переплетение человеческих судеб и фактов, случайностей и научных озарений, кипения страстей, благородных и не очень поступков и триумфальное завершение усилий, подаривших человечеству возможность облегчить течение одного из самых страшных смертельных заболеваний — сахарного диабета. Всего этого, помимо десятков тысяч научных публикаций, хватило бы на интригующий остросюжетный детектив. Однако, учитывая высокий научный престиж издания, в котором публикуется данная статья, автор счел возможным при изложении материалов придерживаться в основном канонического стиля с использованием данных из достоверных источников, но не обо-

шлось и без некоторых историй и впечатлений, которыми делились участники событий на страницах печати и в повседневном общении.

Представления о СД восходят к глубокой древности. Первые упоминания о нем содержатся в египетском папирусе Эберса, датированном 1552 г. до н. э., в котором имеются ссылки на египтянина Имхотепа, описавшего СД в 2980 г. до н. э., и более ранние сообщения, датированные 3500 г. до н. э. Сообщается об этом заболевании и в трудах индийских и китайских врачей IV—V века н. э. (Sushruta, Charaka) [1—5]. Считают, что наиболее полное (для того времени) описание СД содержится в трудах греческого врача Aretaeus of Cappadocia (129—199 г. н. э.) [3, 6, 7]. Он предложил его наименование — «диабет» и дал меткую характеристику клиники заболевания — «переплав плоти и членов в мочу». Представители арабской медицины раннего средневековья (Авиценна, Мухаммад ибн Закария, Маймонид) в своих трудах подробно описали диабет. Авиценна называл это заболевание «водяное колесо», «понос почек» и отмечал сладкий вкус мочи больных. Европейцы (грек Galen и швейцарец Paracelsus) считали диабет заболеванием всего организма, но главную роль отводили нарушениям функций почек. Первый даже называл диабет «мочевой понос» [4, 5, 8, 9]. Можно было бы перечислить еще многих выдающихся ученых, занимавшихся изучением диабета с древности до наших дней [3, 10—13]. На протяжении веков причины возникновения и патогенез СД оставались неизвестными, а лечение носило сугубо симптоматический характер, направленный на облегчение состояния больных (различные растительные средства, диеты, физические упражнения).

Прорыв произошел во второй половине XIX в., точнее — в 1869 г., когда 22-летний студент, ученик великого R. Virchow Paul Langerhans (1847—1881)

[14—16] защитил дипломную работу на тему «Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse» («К микроскопической анатомии поджелудочной железы»). В ней он описал микроструктуру железы, в которой среди клеток, продуцирующих панкреатический сок (пищеварительные ферменты), были обнаружены «...маленькие клетки с почти однородным содержимым, прозрачной цитоплазмой многоугольной формы, с круглыми ядрами без нуклеол и в большинстве своем находящиеся по парам или малыми группами». Предназначение этих клеток для него оставалось неизвестным. Тем не менее, впервые было указано на существование определенного органа — поджелудочной железы и ее структурных элементов, нарушение функций которых, как оказалось впоследствии, является основой для возникновения СД. Здесь напрашивается параллель с 25-летним шведским студентом I. Sandström, который в 1877 г. открыл и описал паразитовидные железы и также не предполагал об их предназначении. В 1893 г. французский патологоанатом G.-E. Laguesse [17] предложил назвать скопления клеток в поджелудочной железе, описанные P. Langerhans, островками Лангерганса и высказал предположение, что они обладают внутренней секрецией. P. Langerhans, помимо описания ранее неизвестных элементов поджелудочной железы, был выдающимся разносторонним ученым. Им были обнаружены специфические разветвленные звездчатые тела (клетки) в коже, которые играют важную роль в процессах регуляции иммунитета. Раньше И. И. Мечникова он начал изучать процессы фагоцитоза. Им были выполнены интересные исследования морской фауны и по антропологии. Трагический уход из жизни в возрасте 41 года прервал эту плодотворную деятельность.

После обнаружения островков Лангерганса в поджелудочной железе предстояло еще доказать, что именно они являются ответственными за возникновение СД. Решение этого вопроса стало возможным благодаря работам двух немецких и одного российского исследователя — J. von Mering (1849—1908), O. Minkowski (1858—1931), Л. В. Соболева (1876—1914). В 1889 г. немецкий физиолог O. Minkowski посетил своего друга, хирурга J. von Mering из университета в Страсбурге, чтобы обсудить с ним некоторые вопросы физиологии пищеварения. Для выяснения роли поджелудочной железы в переваривании жиров они провели серию панкреатэктомий у собак. К их удивлению у подопытных животных стремительно развивалась

потеря веса, слабость, полиурия и все они погибли через 15—20 суток. Ученые обратили внимание на одну деталь — на мочу подопытных животных слетались полчища мух. При исследовании мочи в ней было обнаружено высокое содержание сахара, что в сочетании с характерной клиникой позволило им сделать вывод о развитии у собак СД. Таким образом, совершенно случайно была установлена роль поджелудочной железы в возникновении СД [18, 19].

Русский патологоанатом Л. В. Соболев установил, какие именно структуры поджелудочной железы ответственны за развитие заболевания, учитывая наличие в ней нескольких типов клеток: секреторные (ацинарные), вырабатывающие пищеварительные ферменты, и клетки островков Лангерганса, тип продукции которых оставался неизвестным [3, 20, 21]. В своей диссертации «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока при диабете и некоторых других состояниях» (1904) он указал, что после перевязки выводного протока поджелудочной железы происходит атрофия ее ацинарных клеток и поступление пищеварительных ферментов в кишечник прекращается. При этом клетки островков Лангерганса остаются интактными и диабет не развивается. Ученый предположил, что последние выделяют какое-то вещество, фактор X, которое регулирует углеводный обмен, предупреждает развитие гипергликемии и препятствует развитию диабета. Дело оставалось за малым. Необходимо было извлечь это гипотетическое вещество из островков Лангерганса и вопрос будет решен. Однако попытки получить экстракт из ткани цельной железы завершались неудачей, так как продукт островков Лангерганса подвергался действию протеолитических ферментов из ацинозных клеток и разрушался. Хотелось бы отметить мистическую параллель судеб P. Langerhans и Л. В. Соболева. Оба талантливых ученых ушли из жизни почти в одном возрасте: P. Langerhans — в 41 год, Л. В. Соболев — в 42—43 года (точно не известно). Первый умер от туберкулеза на о. Мадейра с благодатным климатом на руках любимой жены. Второй скончался в 1919 г. от рассеянного склероза в разрушенном революцией и войной Петрограде в полном одиночестве в больнице для бедных. Место погребения его не известно. После опубликования работ трех упомянутых выше ученых потребовалось еще более 20 лет, чтобы полученные ими данные были реализованы в виде открытия инсулина молодой командой под руководством канадского хирурга Frederick Grant

Banting. Это не значит, что в течение указанного периода не предпринимались попытки решить проблему, но в большинстве случаев они потерпели неудачу. Были выполнены многочисленные исследования, имеющие целью получить из поджелудочной железы загадочный фактор X, регулирующий углеводный обмен, который можно было бы использовать для лечения СД.

Шотландские исследователи из Royal Hospital в Абердине R. Rennie и I. Fraser [22] в течение 1902—1904 гг. занимались изготовлением экстракта из островков Лангерганса, полученных у рыбы морской черт (*Lophius peskatorius*). У этой рыбы островки Лангерганса располагаются отдельно от поджелудочной железы. Экстракт вводили подкожно пяти больным с СД, некоторые принимали его перорально. Глюкозурия исчезла только у одной 59-летней женщины. Но сами исследователи объясняли результат использованием модифицированной диеты.

Берлинский исследователь G. Zuelzer [4, 23—25] установил, что у предварительно панкреатэктомизированных собак панкреатический экстракт нивелирует эффект введенного адреналина, то есть уменьшает глюкозурию. 17 июня 1906 г. он ввел больной с тяжелой формой СД 3,0 г бычьего панкреатического экстракта. Отмечено кратковременное клиническое улучшение, но больная умерла через 2 нед. Следующему больному, 6-летнему мальчику, 14.07.1907 г. ввели внутривенно 1,0 г экстракта. У больного повысилась температура тела до 38,4 °C, появилась рвота. Затем его состояние улучшилось, исчезла кетонурия, увеличился вес. Через 2 нед повторно ввели 1,0 г экстракта. Полностью исчезла кетонурия. К сожалению, больной умер через некоторое время после выписки. В последующем G. Zuelzer лечил несколько серий больных диабетом и отметил значительное снижение или полное исчезновение глюкозурии и кетонурии. В большинстве случаев отмечены выраженные побочные эффекты (рвота, озноб) [23]. В 1911 г. фармацевтическая фирма Hoffman-LaRoche поддержала исследования G. Zuelzer. Ему была предоставлена небольшая лаборатория, а также оказана помощь в получении патента на упомянутый экстракт, который был назван им «Акоматол». Когда в 1923 г. F. Banting и J. Macleod была присуждена Нобелевская премия за открытие инсулина, G. Zuelzer заявил: «...я имею право высказать свои претезии на приоритет этого открытия, потому что в немецкой литературе, частично в результате невежества, моя роль в этом

открытии была оценена неправильно». G. Zuelzer в 1934 г. эмигрировал в США как еврейский беженец, многие годы занимался врачебной деятельностью и умер в возрасте 79 лет в доме престарелых в Нью-Йорке.

В 1909 г. J. Forschbach [26] из Бреслау подтвердил результаты G. Zuelzer. Он отмечал, что «...последний успешно получил экстракт из поджелудочной железы, который после внутривенного введения устраняет глюкозурию на определенное время». Сам J. Forschbach в течение непродолжительного времени лечил больных этим методом, но затем прекратил из-за выраженных побочных эффектов.

E. Scott [27—29] — сотрудник Department of Physiology Columbia University (США) в письме редактору журнала JAMA [29] отметил, что методики получения и введения экстракта поджелудочной железы взрослых животных, о которых сообщили F. Banting и C. Best в 1922 г., были повторением его собственных опытов. E. Scott изготавливал водные и спиртовые экстракты из ткани поджелудочной железы и вводил их внутривенно собакам после панкреатэктомии. Он наблюдал транзитное снижение глюкозурии, которое объяснял, подобно G. Zuelzer, токсическим эффектом экстракта. Пытаясь подавить предполагаемую активность сопутствующих пищеварительных ферментов, он использовал более высокую температуру и концентрацию алкоголя для получения экстракта. Однако эти дополнительные меры оказались неэффективными. В опытах на кошках не наблюдалось гипогликемического эффекта и даже отмечено повышение уровня глюкозы в крови примерно на 20 %.

Сотрудники Cornell University (США) J. Murlin и B. Kramer [30] поначалу считали, что уменьшение глюкозурии под воздействием изготовленного ими препарата из экстракта поджелудочной железы и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обусловлено изменениями проницаемости почечных канальцев, а не какими-то гормональными эффектами. Позднее они отметили, что уменьшение глюкозурии происходило параллельно со снижением сахара в крови и пришли к заключению, что панкреатический экстракт действительно содержит продукт внутренней секреции поджелудочной железы. Ими был отмечен токсический эффект введения экстракта (общие симптомы, язвы в месте введения), что приводило к гибели части животных. В 1922 г. J. Murlin и C. Sutter [31] описали случай лечения больного диабетом полученным ими

экстрактом, который вводили через желудочно-кишечный катетер, перорально и подкожно. Только при использовании последнего способа глюкозурия и кетонурия снизились, а уровень глюкозы в крови снизился с 513 до 241 мг/дл [32].

J. Kleiner и S. Meltzer [33, 34] из Department of Medical Research Rockefeller Center (США) в течение 1915—1919 гг. исследовали результаты нагрузки глюкозой после внутривенного введения эмульсии из поджелудочной железы у интактных и панкреатэктомизированных собак. У здоровых животных они отмечали нормальную реакцию на нагрузку глюкозой в виде возвращения к исходному уровню через 90 мин. После панкреатэктомии уровень глюкозы значительно возрастал (более чем в 2 раза) и не возвращался к норме. В третьей группе собак после панкреатэктомии и введения полученной эмульсии реакция приближалась к нормальной. Значительное снижение гипергликемии после введения эмульсии наблюдали в контрольной группе из 16 собак с диабетом после панкреатэктомии. Введение эмульсии из подчелюстной слюнной железы результатов не давало. L. Kleiner прокомментировал эти данные следующим образом: «Факт, что эмульсия снижает уровень гликемии у собак при экспериментальном диабете без выраженного побочного токсического действия свидетельствует о возможности терапевтического применения ее у человека. Поиск эффективного агента(ов), их идентификация, очищение, калибрование открывают перспективное поле для дальнейших исследований».

Выдающийся английский физиолог E. Sharpey-Schaffer [35] проводил аналогичные опыты на панкреатэктомизированных собаках и высказал предположение, что диабет вызывается недостаточностью какого-то вещества, продуцируемого островками Лангерганса. Он назвал его «инсулин». Правда, существует мнение, что этот термин был предложен в 1909 г. бельгийским исследователем J. de Meyer [5].

Пожалуй, ближе всех подошел к открытию инсулина румынский исследователь N. Paulescu, работавший вначале в Сорбонне во Франции, а затем переехавший в Бухарест. В 1920—1921 гг. он опубликовал серию работ, содержащих результаты его исследований [36—38]. Сначала он изучал у собак последствия панкреатэктомии, которая, как правило, завершалась развитием СД с характерными биохимическими и клиническими признаками. Введение полученного им экстракта из поджелудоч-

ной железы в наружную яремную или портальную вену приводило к временной гипогликемии и снижению глюкозурии, кетонемии и кетонурии. Длительность действия экстракта зависела от размера фрагмента поджелудочной железы, использованного для его изготовления. Эти эффекты воспроизводили у животных без СД. Введение собакам физиологического раствора и экстракта из селезенки действия не оказывало. Автор пытался добиться очистки экстракта в целях устранения его побочных эффектов, но не всегда удачно. Экстракт был апробирован на немногочисленной группе больных с СД с аналогичными результатами только при парентеральном введении. Полученный экстракт N. Paulescu назвал панкреином и 10 апреля 1921 г. подал правительству заявку на получение патента.

Забегая наперед, следует отметить, что после присуждения в 1923 г. Нобелевской премии F. Banting и J. Macleod за открытие инсулина, N. Paulescu отправил в Нобелевский комитет письмо, к которому приложил свои работы и требование признать его приоритет в открытии инсулина. Однако он получил отрицательный ответ. В последующие годы в научном мире происходила оживленная дискуссия — насколько приоритетными были работы N. Paulescu [39]. Мнения разделились. Вплоть до начала XXI ст. ряд выдающихся ученых и многие научные медицинские общества отстаивали выдающуюся роль N. Paulescu. В Румынии и еще ряде стран его деятельность оценена положительно, проведены конференции, опубликованы книги и многочисленные статьи, посвященные его научному наследию, в Бухаресте ему был установлен памятник. Однако количество оппонентов было не меньше. Утверждали, что исследования N. Paulescu повторяли опыты предыдущих ученых. Одной из причин отрицательного отношения к нему был его явный антисемитизм. N. Paulescu — достаточно яркая и противоречивая фигура и отношение к нему окончательно не определено.

Следует упомянуть еще об одном конспирологическом исследовании. Крупный французский ученый E. Gley [40], известный работами по изучению паразитовидных желез, на рубеже XX ст., опираясь на гипотезу французского гистолога G.-E. Laguesse, который утверждал, что экстракт из островков Лангерганса может подавлять глюкозурию, провел серию опытов. Он вводил собакам после панкреатэктомии водный экстракт из предварительно изолированных островков Лангерганса

и наблюдал у них значительное снижение глюкозурии и клиническое улучшение течения СД. Результаты своих экспериментов он запечатал в конверт и передал во Французское биологическое общество с указанием не вскрывать без его разрешения. Оно последовало в 1922 г. Это позволило E. Gley, по его мнению, претендовать на приоритет получения инсулина, но было поздно.

В монографии D. Owens [41] приведены имена 16 исследователей, которые в течение 1892—1919 гг. пытались различными способами получить экстракты из поджелудочной железы и применить их для лечения СД.

Frederick Grant Banting родился 14 ноября 1891 г. в поселке Аллистон (канадская провинция Онтарио) и был четвертым, самым младшим, сыном из пяти детей фермера William Thompson Banting и Margaret Grant Banting. Родители стремились дать хорошее воспитание и образование всем детям. В 7 лет Fred поступил в местную бесплатную школу, основанную общиной методистов. По свидетельству школьных учителей, он был средним учеником, трудолюбивым, скромным, увлекался рисованием и живописью. После окончания школы получил стипендию, которая давала право на бесплатное обучение в University of Toronto. Родители мечтали о карьере священнослужителя для него и в 1910 г. Fred поступил на богословский факультет Victoria College University of Toronto. Не испытывая большого влечения к богословию и предпочитая естественные науки, в 1912 г. с разрешения родителей он перевелся в Medical School University of Toronto со специализацией по хирургии.

После начала Первой мировой войны Frederick попытался вступить в армию, но не был принят по причине близорукости и отправился доучиваться в университет. Пройдя ускоренный курс обучения по основным дисциплинам, в 1916 г. получил степень бакалавра медицины и добился приема в канадский Медицинский военный корпус. К концу года он получил звание сержанта и был отправлен в Англию. Вначале служил в госпитале в Гренвилле, а в июне 1918 г. был направлен в качестве медицинского батальонного офицера на передовую во Францию. В конце сентября в сражении при Шамбре он был ранен в правое предплечье. Речь шла об ампутации, но F. Banting уговорил лечащего врача повременить и продолжить лечение, так как ампутация поставила бы крест на его хирургической карьере. Руку удалось спасти, и он продолжил

службу. За мужество во время боевых действий F. Banting был награжден Военным крестом за храбрость. После окончания войны в декабре 1918 г. он продолжил служить в армии, а весной 1919 г. вернулся в Канаду. В течение года закончил интернатуру по хирургии и ортопедии, работая в детском госпитале, и получил докторскую степень. Летом 1920 г. переехал в Лондон (провинция Онтарио), где пытался заняться частной практикой. В связи с некоторыми материальными трудностями Frederick устроился на работу демонстратором в местном университете. Через некоторое время получил должность ассистента и читал лекции по хирургии и ортопедии [5, 10, 11, 24, 42—47].

F. Banting был активным и любознательным врачом, много читал специальной литературы и начал проявлять интерес к научным исследованиям, в частности, к поискам методов лечения СД. В некоторых его жизнеописаниях отмечается, что определенным стимулом к этому явилась смерть его близкого друга от диабета и желание добиться излечения данного заболевания. Из литературы ему стало известно, что работами предшественников исследователей была установлена роль поджелудочной железы в развитии СД, в частности, значение островков Лангерганса. Удаление поджелудочной железы приводило к развитию СД у подопытных животных. Однако заболевание не развивалось в случае гибели ацинарных клеток, выделяющих пищеварительные ферменты, и сохранения островков Лангерганса. Подобная ситуация наблюдалась при блокаде основного протока железы, например, путем перевязки, или закупорки конкрементом. Островки Лангерганса при этом не погибали. Попытки лечения диабета экстрактами цельной поджелудочной железы оказались безуспешными.

Мысли о методе лечения СД возникли у F. Banting после того, как он прочел статью M. Barron [48] о связи между островками Лангерганса и возникновением диабета. M. Barron, ссылаясь на работы Л. В. Соболева, описал больного, у которого проток поджелудочной железы был заблокирован конкрементом, что привело к повреждению ткани железы, но островковые клетки сохранились и СД у больного не возник. F. Banting изложил пришедшую ему в голову мысль следующим образом: «...Перевязать протоки поджелудочной железы собаки. Поддерживать жизнь собаки в течение 6—8 нед до тех пор, пока ацинусы не перестанут покидать островки. Попытаться изолировать их внутреннюю

секрецию. Удалить (железу) и экстрагировать, то есть получить экстракт из островков Лангерганса». Подобное «озарение» якобы посетило его во сне и, внезапно проснувшись, он записал порядок действий получения экстракта. По другой версии, более правдоподобной, эта мысль пришла ему в голову поздней ночью, когда он готовился к лекции по физиологии, прочитав накануне упомянутую статью.

F. Banting обратился за советом к физиологу профессору F. Miller, который работал в местном университете, а он в свою очередь переадресовал его к профессору J. Macleod, крупному специалисту по углеводному обмену, который руководил кафедрой физиологии в University of Toronto. 8 ноября 1920 г. молодой амбициозный хирург, практически не имевший навыков исследовательской работы, встретился с маститым ученым и изложил ему свои идеи. С этой встречи начался заключительный период открытия инсулина. Как никакое другое событие в медицине, оно сопровождалось гениальным взлетом творческих мыслей, получением всемирно значимых результатов, благородными поступками и возникновением противостояния и определенных антагонистических отношений в команде исследователей. Об этом написаны сотни статей, монографии, упомянуто в многочисленных выступлениях ученых и общественных деятелей. Все эти источники содержат нередко противоречивые сведения, привести которые к единому знаменателю затруднительно, а порой — невозможно.

Но обо всем по порядку. Профессор J. Macleod встретил молодого коллегу довольно скептически [44, 49]. Он был сторонником представлений C. Bernard о центральной регуляции углеводного обмена. Однако F. Banting сумел убедить профессора в перспективности предлагаемых исследований. Получив положительный ответ, он вернулся в Лондон, уладил все личные дела и в мае 1921 г. возвратился в Торонто и приступил к работе. Профессор J. Macleod дал ему ряд важных методических советов по организации и проведению опытов, выделил помещение в своей лаборатории, собак для опытов и назначил помощником стажера, 22-летнего выпускника медицинского факультета Charles Best. Молодой помощник тоже не имел опыта исследований, но владел методиками определения сахара в крови и моче, что очень пригодилось им в последующей работе [44, 46].

Профессор отбыл в отпуск в Шотландию и молодые энтузиасты, предоставленные самим себе,

17 мая 1921 г. приступили к опытам. Общее направление исследований было предварительно согласовано с J. Macleod. Нескольким собакам они перевязали выводной проток поджелудочной железы и стали дожидаться атрофии ее железистой части. Выждав положенный срок (7—10 нед), они удаляли железу и из оставшейся части, предположительно, из островков Лангерганса, изготавливали водный экстракт. 27 июля 1921 г. экстракт ввели собаке с предварительно удаленной поджелудочной железой, находящейся в гипергликемической прекоме. Через несколько часов у нее снизился сахар в крови и моче, исчезла ацетонурия, несколько улучшилось состояние, но к утру она умерла. Аналогичная процедура была проведена двум другим собакам, одна прожила 7 дней. Возможно, она прожила бы больше, но у исследователей закончился запас экстракта, приготовление которого являлось длительным и трудоемким процессом. Позднее, используя поджелудочные железы нерожденных телят, которые, как было установлено, в основном состояли из островков Лангерганса, они смогли «наработать» достаточное количество экстракта и продлить жизнь животных до 70 суток. При проведении опытов F. Banting и C. Best столкнулись с рядом технических трудностей, потребовавших больших усилий для их преодоления. В частности, очень сложным оказался процесс получения и очистки экстракта, особенно от различных примесей, которые снижали его активность, вызывали появление общих реакций и постинъекционных абсцессов. Главной проблемой был дефицит объема получаемого экстракта. Позднее исследователи стали использовать поджелудочные железы телят и взрослых коров. Технически трудно было вызвать экспериментальный диабет у животных. F. Banting внес ряд усовершенствований в операцию панкреатэктомии. Жаркое лето и проблемы с содержанием животных приводили к их повышенной смертности [43, 44, 46, 50—53].

После двухмесячного отдыха вернулся J. Macleod. Ознакомившись с результатами опытов молодых коллег, он сразу оценил их значимость и перспективность. По его указанию был расширен масштаб исследований, подключены дополнительные сотрудники, разработаны методические приемы для оценки и объективизации результатов исследований [54]. Тем временем F. Banting и C. Best продолжали интенсивно работать, накапливая экспериментальный материал с результатами, свидетельствующими об эффективности полученного ими

экстракта [51, 52]. Они называли его «исмелин». Однако J. Macleod по аналогии с источником получения препарата из островков Лангерганса (*insula*) предложил назвать его «инсулин». Правда, термин «инсулин» был предложен англичанином E. Sharpey-Schaffer, который занимался аналогичными исследованиями [35]. Под таким наименованием экстракт и вошел в историю. В этот период исследователи попытались получить экстракт из поджелудочной железы после предварительного «истощения» ее введением секретина, в результате чего погибали секреторные клетки и сохранялись островковые, но не получили желаемых результатов [43]. Возник также материальный вопрос. F. Banting в летние месяцы получал заработную плату как временный исследователь при лаборатории J. Macleod. С сентября ему было необходимо определиться со своим экономическим и юридическим положением. Профессор V. Henderson, руководитель Pharmacology Department, предложил ему должность демонстратора, что позволило продолжить исследования [46].

Чтобы подтвердить приоритетность своих исследований F. Banting и C. Best 14 ноября 1921 г. сообщили о результатах работы на заседании клуба «Физиологического журнала» University of Toronto. Через полтора месяца, 30 декабря, был сделан аналогичный доклад на заседании Американского физиологического общества в Нью-Хейвене. Несмотря на интересные результаты, F. Banting произвел не самое лучшее впечатление. Его доклад носил не вполне упорядоченный характер, он часто сбивался и путался в ответах. Присутствовавший на заседании J. Macleod перехватил инициативу, ответил на некоторые вопросы, внес дополнительные разъяснения. После доклада F. Banting выразил открытое недовольство, что явилось причиной зарождения конфликтных отношений между ними в будущем. По его мнению, профессор незаслуженно преувеличивал свою роль в исследованиях и пытался преуменьшить заслуги коллег.

Полученные экспериментальные данные, свидетельствующие об эффективном воздействии экстрактов из поджелудочной железы, в основном из островков Лангерганса, на течение СД позволили поднять вопрос о клинической апробации метода. Руководитель терапевтической клиники General Hospital of Toronto, профессор D. Graham возражал против испытаний в его клинике. Только вмешательство профессора J. Macleod позволило положительно решить этот вопрос. Исследователи

предварительно испытали препарат на себе. За исключением легкой слабости других побочных явлений не отметили.

11 января 1922 г. с разрешения доктора W. Campbell больному СД мальчику 14 лет Leonard Thompson было введено по 7,5 мл «мутной светлоромашеной жидкости с небольшим осадком» в каждую ягодичку. Мальчик страдал тяжелым СД с декабря 1919 г., находился на строжайшей диете (450 ккал), был резко истощен, у него была гипотония, высокие показатели гликемии и глюкозурии, кетонурия, суточный диурез достигал 4 л. После введения экстракта уровень глюкозы в крови снизился с 440 до 320 мг/дл, глюкозурия в суточной моче — с 97 до 84 г, кетонурия сохранялась. Возник постинъекционный абсцесс, отмечены явления аллергии. Эксперимент был признан неудачным и от повторной инъекции воздержались.

По просьбе F. Banting J. Macleod обратился к находившемуся в то время в Торонто талантливому 29-летнему профессору из University of Alberta B. Collip с предложением довести препарат до состояния, пригодного для клинического применения. B. Collip приступил к работе 12 декабря 1921 г. Он использовал экстракт из поджелудочной железы телят. Выполнив большой объем работ, он добился повышения активности и степени очистки экстракта [51—53]. 23 января 1922 г. образец экстракта, полученный B. Collip, был введен L. Thompson. Сразу было отмечено заметное улучшение. Уровень гликемии снизился с 520 до 120 мг/дл, суточной глюкозурии — с 71 до 9 г, исчезла кетонурия. Улучшилось общее самочувствие больного. Он стал более активным и подвижным. L. Thompson стал первым в истории больным, спасенным от диабета [10, 11, 43, 44, 46, 47, 49]. Этот случай описан в большинстве публикаций, посвященных открытию инсулина. L. Thompson прожил еще 14 лет, получая инъекции инсулина, и умер от пневмонии. В числе первых пациентов была 10-летняя девочка Genevieve Shtikelberg, которую F. Banting пригласил в Торонто для лечения. По дороге ребенок впал в кому и срочно вызванный на вокзал F. Banting сделал ей инъекцию инсулина. Она пришла в сознание и вскоре пошла на поправку. Прожила до 72 лет, из них 61 год принимая инсулин. Успешно лечилась у него дочь Государственного секретаря США Ch. Huges 14-летняя Elizabeth Huges. В течение 3 мес у нее нормализовалось общее состояние, стабилизировался углеводный обмен, в 2 раза увеличилась

масса тела [1]. В феврале–марте 1923 г. по разработанному протоколу было проведено лечение еще 6 больных с СД. Во всех случаях наблюдали положительные результаты — значительное клиническое улучшение и нормализацию показателей углеводного обмена.

Приобретя возможность получать инсулин в достаточных количествах, F. Banting с помощью одного из фондов открыл собственную клинику для лечения больных с СД, так как руководство госпиталя на первых порах отказалось от сотрудничества с ним. Вскоре это решение было пересмотрено и F. Banting совместно с W. Campbell и A. Fletcher начали лечить больных в General Hospital of Toronto. В ноябре—декабре 1922 г. были опубликованы несколько работ с результатами применения инсулина для лечения СД, в которых была охарактеризована эффективность и перспективность данного метода лечения. Были представлены результаты лечения группы из 9, а затем — из 14 больных, оценены динамика клинических и биохимических признаков, выбор доз инсулина и режима лечения, описано лечение больных, находящихся в коме. Эти работы имели большое значение для пропаганды и внедрения инсулина для лечения СД [55—58].

Полученный патент на открытие инсулина и право на его производство авторы продали University of Toronto за символическую цену 1 доллар. Лицензию на право освоения технологии и массовое производство инсулина Университет передал фармацевтической фирме Eli Lilly (США). Значительную роль в налаживании контактов с фирмой сыграл датский профессор, Нобелевский лауреат A. Krogh, который привез к F. Banting для лечения свою жену, страдавшую диабетом. Убедившись в эффективности инсулина, он добился передачи лицензии на производство препарата и в фирму Novo Nordisk в Дании. A. Krogh совместно с группой ученых стали авторами представления F. Banting и его сотрудников к награждению Нобелевской премией за открытие инсулина.

25 октября 1923 г. комитет по присуждению Нобелевских премий, состоящий из 19 профессоров Karolinska Institute (Швеция) тайным голосованием единогласно присудил Нобелевскую премию по физиологии и медицине Frederick Grant Banting и John James Richard Macleod [11, 12, 43, 44, 46]. С этого момента начался заключительный акт драмы противостояния характеров, испытания порядочности, добросовестности, коллегиальности,

которыми в разной мере были наделены участники этого эпохального открытия. Это противостояние, то вспыхивая, то затихая, длилось на протяжении десятков лет, вплоть до смерти его основных участников [10—12, 43, 44, 59, 60].

F. Banting, который и раньше находился в напряженных отношениях с J. Macleod, был буквально взбешен решением Нобелевского комитета и в горячах намеревался вообще отказаться от премии. Не очень хорошо у него складывались отношения и с J. Collip. Он считал, что основная заслуга в открытии инсулина принадлежит ему и С. Best. Позднее он успокоился и демонстративно разделил денежную часть премии пополам с С. Best. Пытаясь уравновесить ситуацию, J. Macleod также поделил свою премию с J. Collip. Однако на этом страсти не утихли, а лишь несколько успокоились на время. Многочисленные историки медицины и другие исследователи детально прослеживают характер взаимоотношений, которые складывались между членами команды, совершившей открытие мирового значения. Они были столь необычны, длительны, порой антагонистичны, что им целесообразно посвятить отдельную публикацию как пример морально-этических норм и критериев взаимоотношений в коллективах, решающих ту или иную научную проблему.

После открытия инсулина на F. Banting обрушилась всемирная известность и слава. Он был награжден Золотой медалью и избран Почетным профессором University of Toronto и еще ряда университетов, членом многочисленных научных обществ в Америке и Европе. В мае 1923 г. решением Законодательного собрания был создан Department of Medical Research при University of Toronto и его директором был утвержден F. Banting. В 1930 г. он приобрел официальный статус Institute of F. Banting и для него был построен отдельный корпус. Решением Законодательного собрания F. Banting и С. Best была назначена ежегодная пожизненная стипендия в размере 7500 долларов. Возле дома, где жил F. Banting, горит вечный огонь, зажженный английской королевой Елизаветой II, названный Flame of Hope (Пламя Надежды). Он будет погашен, когда появится средство для окончательного излечения СД. В 1934 г. F. Banting стал членом Королевского общества хирургов и Королевского общества физиологов Великобритании, и был посвящен королем Георгом V в звание Рыцаря Британской империи. Отныне он стал именоваться



Sir Frederick Grant Banting



Первые шаги к открытию инсулина



Создатели инсулина



Первый пациент L. Thompson до и после лечения инсулином



Памятник F.G. Banting

Sir Frederick Grant Banting. В Лондоне (провинция Онтарио) есть музей, посвященный ему, на площади, носящей его имя, установлен памятник, также имеется памятный знак на месте его гибели. В Торонто в зале славы в Национальном музее есть специальная экспозиция, посвященная F. Banting. Он входит в число 10 великих канадцев. На луне есть кратер имени F. Banting.

Интенсивная научная деятельность, особенно в 1920—1923 гг., препятствовала упорядочению семейной жизни ученого. Только в 1924 г. он женился на Marion Robertson и вскоре у них родился первенец, сын William. Супруга не разделяла его увлечение наукой и в 1932 г. они развелись. Через 7 лет F. Banting женился вторично. Его избранницей стала Genryetha Bell.

После получения Нобелевской премии F. Banting продолжал некоторое время заниматься изучением инсулина. Параллельно он работал над проблемами рака, силикоза, механизмами утопления и др. Незадолго до начала Второй мировой войны F. Banting занялся вопросами авиационной медицины, в частности, изучением биологического воздействия полетов на большой высоте на человеческий организм, а также нарушений зрения и кровообращения. Не оставлял F. Banting свое увлечение живописью. Он создал немало картин, которые демонстрировались на художественных выставках. С группой товарищей совершил путешествие по отдаленным северным районам Канады, почти у Полярного круга, где сделал ряд зарисовок и нарисовал картины [61].

В 1940 г. F. Banting возвратился в армию и служил офицером связи в канадских военно-воздушных силах, продолжая научные исследования. Параллельно он выполнял ответственные поручения по доставке военных материалов из Канады в Англию. 21 февраля 1941 г. самолет, на котором он летел, потерпел катастрофу над одним из отдаленных районов Ньюфаундленда. F. Banting, которому было всего 49 лет, получил тяжелые травмы и скончался до прибытия спасательной команды.

В сотнях клиник, научных лабораторий и центров продолжали изучение клинической эффективности, механизмов действия и химической структуры инсулина, были созданы многочисленные формы препарата и методики его синтеза, опубликованы тысячи статей и монографий. Только за изучение инсулина разным исследователям в последующие годы дважды присуждалась Нобелевская премия.

Все это явилось следствием открытия четверки канадских исследователей, подаривших миру средство для лечения смертельной болезни, но это, как говорили братья Стругацкие, совсем другая история.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cooper T, Einsberg A. Breakthrough: Elizabeth Hughes, the discovery of insulin and the making of medical miracle. New York; 2010. 306 p.
2. Alberti K. The classification and diagnosis of diabetes mellitus. Textbook of Diabetes. (Cocran A, Flyvbjerg R, Goldstein M. (eds.). Blackwell Publishing; 2010:24-30.
3. Костяков СЕ, Демьяненко АМ. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2013;12(3):90-7.
4. Nwanerri Ch. Diabetes mellitus: a complete ancient and modern historical perspectives. Webmed Central Diabetes J. 2015;6(2):004831.
5. Veccio I, Tornali G, Martini M. The discovery of insulin: an important milestone in the history of medicine. Front. Endocrinol (Lausanne). 2018;9:613-8.
6. Eugene L. Aretaeus the Cappadocian. His contribution on to diabetes mellitus. Ann. Med. History. 1930;2:424-55.
7. Gemill C. The Greec concept of diabetes. Bull. NY. Acad. Med. 1972;48:1033-6.
8. Schadewaldt H. Paracelsus and diabetes mellitus. Med. Klinik. 1977;72(19):875-8.
9. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of kidneys evolved into kidney disease. Adv, Chir. 2005;12(2):223-9.
10. Best Ch. Reminiscences of the researches which led to the discovery of insulin. Canad, Med. Ass. J. 1942;47:398-400.
11. Bast C. The discovery of insulin. Am. Diabetes Ass. Proc. 1946;6:87-93.
12. Бест Ч. Основные периоды в истории изучения диабета Под ред. Р. Уильямсона. М. Медицина; 1964:64-193.
13. Tattersall R. The history of diabetes mellitus. Textbook of diabetes Holt C, Cockram C, Goldstein B. (eds.). Singapore: Blackwell Publishing; 2010:3-24.
14. Egeler R, Zanting R, Coppes M. Paul Langerhans (1847—1889) Jr. A short life yet two eponimic legacies. Med. Pediatr. Oncol. 1994;22:129-32.
15. Железнякова АВ. Поль Лангерганс. 140 лет открытия островков поджелудочной железы. Диабет. Образ жизни. 2009;2:94-5.
16. Ахманов МС. Пауль Вильгельм Генрих Лангерганс 1847—1889 гг. Очерк жизни и деятельности. Диабет. Образ жизни. 2013;3:38-41.
17. Laquesse G. Sur la formation des ilots de Langerhans dans

- le pancreas. *Comptes Rend. Soc. Biol.* 1893;5:819-20.
18. von Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach pankreasextirpation. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1890;26:371-87.
 19. Minkowski O. Die lehre vom pancreas diabetes in ihrer geschichtlichen entwicklung. *Münch. Med. Wschr.* 1929;76:311-5.
 20. Российский ДМ. Работы Л.В. Соболева по изучению поджелудочной железы и их значение для открытия инсулина. *Тер. Арх.* 1953;1:80-3.
 21. Ахманов МА. Непризнанный гений. Диабет. Образ жизни. 2014;3:11-5.
 22. Rennie J, Fraser I. The islet of Langerhans in relation to diabetes. *Biochem. J.* 1907;11:7-19.
 23. Zuelzer G. Über versuche einer spezifischen fermenttherapie des diabetes. *Zeitschrift. für Exper. Pathol. Therapie.* 1908;4:307-18.
 24. De Leiva A, Bragues E, de Leiva-Perez A. The discovery of insulin. Continued controversies after ninety years. *Endocrinol. Diabetes. Nutrition.* 2011;58(9):449-56.
 25. Mellinghof K. Georg Ludwig Zuelzer's contribution to the research on pancreatic extracts. *Die Medizinische Welt.* 1972;23(6):622-6.
 26. Forsbach J. Versuche zur behandlung des diabetes mellitus mit dem Zuelzerschen pankreasshormon. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1909;35:2035-55.
 27. Scott E. On the influence of intravenous injections of an extract of the pancreas on experimental pancreatic diabetes. *Am. J. Physiol.* 1912;29:306-10.
 28. Scott E. The relation of pancreatic extracts to the sugar of the blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1913;10:171-3.
 29. Scott E. Priority of the discovery of substance derived from the pancreas active in carbohydrate metabolism. *JAMA.* 1923;81:1303-204.
 30. Murlin J, Kramer B. The influence of pancreatic and duodenal extract on the glucosuria and the respiratory metabolism of the depancreatized dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1913;10:101-3.
 31. Sutter C, Murlin J. Three month study of the influence of the antidiabetic substance on a case of severe diabetes. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1922;20:68-9.
 32. Gibbs C, Clough N, Stone N, Murlin J. The influence of pancreatic extracts upon carbohydrate metabolism in depancreatized dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1922;20:67-8.
 33. Kleiner J, Meltser. Retention in the circulation of dextrose in normal and depancreatized animals and the effect on the intravenous injection of an emulsion of pancreas upon this retention. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1915;1:138-41.
 34. Kleiner J. The action of intravenous injections of pancreas emulsions in experimental diabetes. *J. Biol. Chem.* 1919;40:153-70.
 35. Sharpey-Schaffer E. The endocrine organs, an introduction to the study of internal secretion. London: Longmans, Green & Co; 1916.
 36. Paulescu N. Syndromes pancreatiques diabetes. *Physiologie Medicale.*
 37. Paulescu N. Recherche le role du pancreas dans l'assimilation nutritive. *Arch. Int. Physiol.* 1921;17:85-103.
 38. Paulescu N. Action de l'extrait pancreatique injecte dans le sang chez un animal diabetique. *Comptes rendus des séances de la Soc. Biol.* 1921;85:555-9.
 39. Pavel J. A neglected Giant of medical science. *J. Hist. Review.* 1984;5(1):101-5.
 40. Gley E. Diabète pancreatique experimental. Essais de traitement. *Ann. Soc. Med. Gand.* 1900;70:247-57.
 41. Owens D. Human insulin: Clinical pharmacological studies in normal man. Lancaster: Springer Science & business Media, 2012:295.
 42. Stevenson L. Sir Frederick Banting. Toronto: Toronto Ryerson Press, 1947.
 43. Harris S. Banting miracle. The story of the discovery of insulin. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1946. 439 p.
 44. Bliss M. The discovery of insulin. Toronto: McClelland & Stewart; 1982. 304 p.
 45. Tan S, Merchant J. Frederick Banting (1891–1941). Discovery of insulin. *Singapore Med. J.* 2017;58(1):2-3.
 46. Bliss M. Banting: A Biography. Toronto: University of Toronto Press; 1984. 336 p.
 47. Biography of Sir Frederick Grant Banting (1891–1941). <https://insulin.library.utoronto.ca/about/banting>.
 48. Barron M. The relation of the islets of Langerhans to diabetes with the special reference to cases of pancreatic lithiasis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1920;31:437-48.
 49. Macleod J. History of the research leading to the discovery of insulin with introduction by Lloyd C. Stevenson. *Bull. Hist. Med.* 1978;52:295-312.
 50. Banting F, Best C. The internal secretion of pancreas. *J. Lab. Clin. Med.* 1922;7:251-66.
 51. Banting F, Best C, Collip J. The preparation of pancreatic extracts containing insulin. *Proc. Transact. R. Soc. Canada.* 1922;16(5):27-9.
 52. Banting F, Best C, Collip J, Macleod J. Preliminary studies of the physiological of insulin. *Proc. Trans. R. Soc. Canada.* 1922;16:18.
 53. Collip J. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases. *J. Biol. Chem.* 1922;55:40-1.

54. Macleod J. The source of insulin, a study of the effect produced on blood sugar by extracts of the pancreas and principles islets of fishes. J. Metab. Res. 1922;2:149-72.
55. Banting F, Best C, Collip J. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Canad. Med. Ass. J. 1922;12(3):141-6.
56. Banting F, Campbell W, Fletcher A. Insulin in the treatment of diabetes mellitus. J. Metab. Res. 1922;11:547-604.
57. Campbell W. Ketosis, acidosis and coma treated by insulin. J. Metab. Res. 1922;11:605-35.
58. Fletcher A, Campbell W. The blood sugar following administration and symptom complex hyperglycemia. J. Metab. Res. 1922;2:637-49.
59. Bliss M. Special lecture J.J.R. Macleod and the discovery of insulin. Qurt. J. Exp. Physiol. 1988;74:87-96.
60. Bliss M. Rewriting medical history: Charles Best and the the Banting and best myth. J. Hist. Med. Allied Sci. 1993;48:253-74.
61. Jackson A. Memories of a Fellow, Artist, Frederick Grant Banting. Canad. Med. Ass. J. 1965;92(15):1077-84.

Дата надходження до редакції 23.09.2020 р.