УДК 615.357:577.175.72(09)
DOI: http://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-84

Пристрасті по інсуліну та дещо про пріоритети

С. Й. Рибаков

Написавши статтю про історію отримання інсуліну, я відчув, що лише віддалено стикнувся з безмежним морем літератури, присвяченої цій дійсно епохальній події, одному з найбільших досягнень медицини XX століття. Крім суто медичних аспектів цієї проблеми, у великій кількості публікацій тою чи тою мірою згадується про події, котрі супроводжували народження цього препарату, особисті характеристики членів команди, яка досягла такого видатного успіху. Наведено їх біографії, індивідуальні характерологічні риси, взаємини, стосунки в колективі. Якщо в зарубіжній літературі згадки такого роду частково представлені, то у вітчизняній літературі вони наявні в мізерній кількості.

Вартий уваги ще один важливий аспект проблеми. Ось уже протягом майже 100 років у світі утвердилось уявлення, що авторами отримання інсуліну були молоді канадські дослідники, 31-річний хірург Frederick Grant Banting і 22-річний студент-стажист Charles Herbert Best. Незаслужено мало приділяється уваги ще двом членам цієї команди, без яких, можливо, ця подія не відбулася. Це фізіолог професор John James Ricard Macleod і біохімік James Bertram Collip. У зв'язку з цим виникло бажання по можливості зосередитися на біографіях і характеристиках усіх чотирьох учених, їх ролі у відкритті інсуліну, стосунках, не згадуючи про чисто наукові аспекти та етапи отримання інсуліну, про які йшлося в попередній публікації [1]. На жаль, при викладі матеріалів виявилося неможливим уникнути деяких повторень, а також уточнень, щоб зберегти зв'язність оповідання. Частину літературних посилань наведено в попередній статті, тому повторювати їх немає потреби.

Перш ніж намагатися висвітлити зазначені питання, хотілося б зупинитися на трактуванні деяких понять. Варті уваги принаймні два з них: наскільки отримання інсуліну F. Banting і його командою можна вважати відкриттям і якою мірою його слід розглядати пріоритетним. Звернувшись до численних словників і довідників, я виявив багато трактувань поняття «відкриття», навести всі технічно неможливо. Для себе, не претендуючи на об'єктивність, я сформулював би це визначення так: відкриття (в медицині) — це виявлення раніше невідомого органа, тканини, процесу, захворювання, наприклад, відкриття паращитоподібних залоз, острівців Лангерганса, імунітету, механізмів зворотного зв'язку в ендокринології, процесу неоглюкогенезу в печінці тощо. Пріоритетом, імовірно, слід вважати відкриття вперше подібних матеріальних субстратів, явищ, закономірностей окремою особою або групою дослідників. Наприклад, у 1900 р. німецький учений Karl Landsteiner установив наявність груп крові. У 1945 р. англієць Alexander Fleming відкрив пеніцилін. Обидва вони були удостоєні Нобелівської премії в галузі фізіології та медицини: перший — у 1930 р., другий — у 1945 р. В обох випадках про результати їх досліджень раніше не було відомо, і вони були першими, хто повідомив про них.

Якщо підходити з цих позицій до отримання інсуліну групою F. Banting, то можна відзначити низку неузгодженостей у трактуванні поняття «відкриття». Завдяки роботам російського вченого Л.В. Соболєва (1901) стало відомо, що острівці Лангерганса в підшлунковій залозі є регуляторами вуглеводного обміну і продукують якийсь фактор X, який здійснює цей процес. Припустити його наявність дало змогу застосування оригінальної методики перев'язки

[1] С. И. Рыбаков / Штрихи к истории открытия инсулина // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. —2020. № 4. — С. 78—89.

Рибаков Станіслав Йосипович, д. мед. н., проф. Вашингтон, США. E-mail: dr.rybakov@comcast.net

вивідного протока підшлункової залози. Після Л. В. Соболєва протягом двох десятиліть було зроблено багато спроб отримати цей загадковий фактор. Дослідники у різний спосіб виготовляли екстракти з підшлункової залози, які вводили піддослідним тваринам і людям, котрі страждали на цукровий діабет. Ці екстракти мали гіпоглікемізувальну дію різного ступеня. Бельгієць J. de Meyer у 1909 р. і англієць E. Sharpley-Schafer в 1916 р. запропонували назву цього засобу — інсулін. Однак усі спроби виділити його виявилися невдалими. Отримані продукти (екстракти) мали короткочасний ефект та/або виражені побічні властивості через неможливість досягти високого ступеня очищення їх від домішок панкреатичних ферментів, які продукуються ацинарною частиною залози, і деяких білків. Німецький дослідник G. Zeulzer (1908), англійський учений E. Scott (1912, 1913), румунський фізіолог N. Paulescu (1920—1923) і деякі інші вчені різною мірою наблизилися до вирішення цієї проблеми [1]. На цьому тернистому шляху вдача посміхнулася команді канадця F. Banting, яка в експерименті отримала інсулін з достатнім гіпоглікемічним ефектом, мінімальною побічною дією і з успіхом застосувала його в клініці для лікування цукрового діабету.

При такому підході виникає питання: отримання інсуліну є відкриттям чи видатним досягненням світового рівня, яке відкрило дорогу цьому препарату для лікування цукрового діабету та врятувало мільйони людських життів? Другим є питання: чи вперше висловлено припущення щодо існування інсуліну і наскільки оригінальними були методики його отримання? Пропоную читачам самостійно дати відповіді на ці запитання.

Історія отримання інсуліну почалася з випадкового ознайомлення F. Banting зі статтею німецького дослідника M. Barron (1920), який описав результати блокади панкреатичної протоки. Сталося це за досить романтичних обставин, які описав F. Banting. Шлях до вирішення цієї проблеми нібито уявився йому уві сні і, прокинувшись, він записав його основний принцип. Подібні випадки наведено в літературі. Наприклад, великий фізик N. Bohr уві сні уявив будову атома, Д. І. Менделєєв — періодичної системи елементів, відомий музикант J. Lenon уві сні «почув» популярну мелодію Yellow submarine і, прокинувшись, записав ноти. Правда, пізніше F. Banting стверджував, що ці думки прийшли йому в голову одного разу о 2 годині ночі, коли він готувався до занять з фізіології, які проводив у місцевому університеті. В той період дотримувалися думки про основну роль глюкозурії в ідентифікації цукрового діабету, тоді як згідно із сучасними уявленнями провідну роль відводять гіперглікемії. Така ситуація значною мірою була пов'язана з відсутністю простих і ефективних методів визначення рівня глюкози в крові та складнощами проведення досліджень у цьому напрямі.

За рекомендацією старшого колеги, професора, завідувача кафедри фізіології F. Miller в University of London F. Banting звернувся до завідувача кафедри фізіології в University of Toronto професора J. Macleod. Перш ніж розповісти про цю зустріч, слід зупинитися на особистості J. Macleod, вченого міжнародного рівня, визнаного фахівця з вуглеводного обміну, який відіграв визначну роль у подальшій роботі з отримання інсуліну.

John James Rickard Macleod [2—6] народився 6 вересня 1876 р. у невеликому шотландському містечку Cluny в небагатій родині. З дитинства у нього виявилися хороші здібності до навчання, і він з відзнакою закінчив Aberdin Grammar School і Aberdin University в 1898 р. У 1899 р. був премійований поїздкою в Лейпциг, де протягом року вивчав фізіологію та опублікував першу наукову працю про обмін фосфору в м'язах. Закінчивши стажування в 1900 р., він отримав місце демонстратора з фізіології в London Hospital Medical School. Тут протягом 3 років разом з M. Hill він займався вивченням кесонної хвороби та опублікував низку статей з цієї проблеми. Його успіхи привернули увагу керівництва Western Reserve University у Клівленді (Огайо, США). Навесні 1903 р. йому запропонували обійняти посаду завідувача кафедри фізіології. Восени цього року 27-річний професор з молодою дружиною Mary McWalter відправився до Північної Америки. Тут у нього виник інтерес до метаболізму вуглеводів, який зберігався до кінця життя. У 1910—1917 рр. він опублікував серію статей з результатами своїх досліджень з експериментального діабету. У 1913 р. було надруковано монографію «Diabetes: its Physiological Pathology», яка витримала декілька видань і підтвердила його авторитет як великого фахівця з вуглеводного обміну. У 1918 р. надійшло запрошення обійняти посаду завідувача кафедри фізіології в University of Toronto, де J. Macleod продовжив дослідження вуглеводного метаболізму [3, 4, 7]. Він дотримувався думки щодо первинної ролі центральної нервової системи в процесах регуляції вуглеводного обміну. Реалізація цієї функції здійснювалася через печін-

F. Banting

J. Macleod

ку. Традиційна концепція виникнення діабету розглядала розвиток гіперглікемії та/або глюкозурії як наслідок недостатності утворення і депонування глікогену в печінці з подальшою гіперглікемією. Однією з основних цілей він вважав пошук в мозку центрів, які здійснюють контроль метаболізму вуглеводів. J. Macleod припускав можливість існування внутрішньої секреції в підшлунковій залозі, але отримання будь-якого екстракту, який регулює вуглеводний обмін, вважав сумнівним. До біографії J. Macleod доцільно повернутися після опису історії отримання інсуліну, в якій він зіграв одну з головних ролей.

Перша зустріч F. Banting з J. Macleod відбулася в понеділок, 7 листопада 1920 р. J. Macleod, добре знайомий з питаннями вуглеводного метаболізму, спочатку досить скептично поставився до пропозиції енергійного і амбітного 29-річного хірурга. J. Macleod розумів, що F. Banting мав досить поверхневі знання предмета за відсутності навичок дослідницької роботи. J. Macleod навів численні приклади невдалих спроб отримання екстрактів підшлункової залози з гіпоглікемізувальною дією. Він не був зацікавлений ідеєю F. Banting, тому що розумів невелику перспективність роботи, яку збирався виконувати малокваліфікований фахівець, і потребу у великій підтримці та керівництві. Сам F. Bantig згодом згадував, що якби він був знайомий зі станом проблеми, то не ризикнув за неї взятися [8, 9].

F. Banting ще двічі зустрічався з J. Macleod. Можливо, його наполегливість і енергія, а також можлива перспектива отримання нових даних з використанням сучасних методів визначення рівня глюкози в крові змусили професора пристати на його пропозицію. Він попередив молодого ентузіаста, що робота потребуватиме значних зусиль, часу і не виключено отримання негативних результатів, але, тим не менше, погодився надати умови для виконання досліджень у своїй лабораторії. F. Banting побоювався втратити хірургічну практику і роботу в University of London, тому попросив J. Macleod надати йому час для прийняття рішення. Після декількох місяців роздумів 8 березня 1921 р. F. Banting повідомив J. Macleod, що він готовий почати працювати в його лабораторії з другої половини травня до кінця липня. Основні завдання дослідження — отримання екстрактів з підшлункової залози після спричинення атрофії ацинарних клітин, введення екстрактів депанкреатизованим тваринам і здійснення контролю результатів за допомогою нових сучасних тестів визначення рівня глюкози в крові [7—9].

Коли на початку травня 1921 р. F. Banting прибув у лабораторію J. Macleod, останній запросив двох студентів-випускників Charles Herbert Best і Edward

Ch. Best

J. Collip

Clark Noble, на яких очікувало стажування на його кафедрі, і запропонував їм по черзі протягом літніх канікул взяти участь у запланованому експерименті. З цим епізодом пов'язані різні чутки, нібито студенти кинули жереб за допомогою монетки, але Ch. Best став асистентом F. Banting і згодом потрапив в історію медицини як учасник відкриття інсуліну [10, 11].

Ch. Best народився 27 лютого 1899 р. у невеликому містечку West Pembrouk Marine в сім'ї лікаря. Закінчивши в 1915 р. школу, він переїхав у Торонто, де вступив до University College University of Toronto. У 1918-1919 рр. пройшов службу в армії, а потім повернувся в University of Toronto для завершення навчання за спеціальністю «фізіологія і біохімія». Навесні 1921 р. він закінчив навчання і був направлений на кафедру фізіології професора J. Macleod як стажист для отримання наукового ступеня. Тут і відбулася його зустріч з F. Banting [3, 12—14].

Існує велика кількість не зовсім достовірної інформації, що J. Macleod надав дослідникам можливість працювати в своїй лабораторії, а сам поїхав у двомісячну відпустку до Шотландії, залишивши їх напризволяще. Це не зовсім відповідає дійсності. Також є багато відомостей, що він протягом майже місяця спільно з F. Banting складав план досліджень, надав низку методичних рекомендацій щодо того, як виконувати панкреатектомію, виготовляти екстракт з підшлункової залози, враховувати результати дослідів. Професор взяв участь у першій операції і лише після цього 14 червня відбув до Шотландії [3, 4].

Перший місяць спільної діяльності новоспечених дослідників перебігав зі значними труднощами [1, 3, 7—10]. Обов'язки між собою вони розділили таким чином: F. Banting забезпечував «хірургічну частину» дослідів (операції, виходжування собак тощо), Ch. Best виконував лабораторні дослідження (виготовлення екстракту, дослідження вмісту глюкози в крові новими методами). Оскільки група була нечисленною, їх обов'язки часто «перетиналися» і вони допомагали один одному. Іноді не все було дуже гладко, але поступово вони спрацювалися і коли по закінченні половини відпущеного канікулярного часу виникло питання про заміну Ch. Best E. Noble F. Banting відмовився і продовжив роботу з Ch. Best. F. Banting, незважаючи на труднощі та періодичні невдачі, наполегливо продовжував дослідження. Під час роботи виникало чимало проблем. У зв'язку з тим, що F. Banting не володів достатньо високою хірургічною технікою для виконання такої складної операції, як панкреатектомія, нерідко виникали ускладнення, і тварини гинули. Ситуація погіршувалася спекою, часто — приєднанням інфекції. Протягом місяця 7 із 10 піддослідних собак загинули, і експериментатори змушені були купувати

тварин за власні гроші. 27 липня намітився перший успіх. Після введення екстракту спостерігали зниження рівня глікемії, і собака прожив майже добу. Потім були ще два досліди з більшими термінами виживання тварин і відносно хорошими біохімічними результатами. Діючу речовину екстракту вони назвали ізлетином. У серпні дослідники спробували отримати екстракт з цільної підшлункової залози без попередньої перев'язки проток та із залози, попередньо «виснаженої» введенням секретину, але успіх був відносним.

21 вересня 1921 р. повернувся з відпустки J. Macleod. Він був приємно здивований результатами дослідів і зацікавився їх достовірністю. Запальний F. Banting угледів у цьому спробу звинуватити його в несумлінності. Виник конфлікт, який призвів до погіршення стосунків між ними під час їх співпраці [15]. J. Macleod хотів повторити деякі досліди, модифікувавши їх. У відповідь F. Banting пригрозив, що піде в клініку Мейо або Рокфеллерівський центр. Він також висунув низку вимог (оплата, ремонт лабораторії, виділення додаткового помічника), які J. Macleod задовольнив. Прагнучи швидше перейти до клінічних випробувань екстракту, F. Banting запропонував J. Macleod запросити талановитого біохіміка J. Collip, який тоді проходив стажування в University of Toronto. Можливо, йому вдалося б досягти кращого очищення екстракту і зробити його придатним для введення хворим. J. Macleod наполягав на проведенні дослідів у колишніх режимах і лише за умови отримання стабільних результатів хотів запросити J. Collip [8]. У зв'язку зі складнощами отримання екстракту відомим способом дослідники поступово перейшли до використання підшлункової залози плода або новонароджених телят, а потім — дорослих тварин, яка містила велику кількість острівців Лангерганса і могла бути джерелом отримання великого об'єму екстракту для клінічних цілей [3, 15—17].

У листопаді J. Mcleod запропонував F. Banting і Ch. Best оприлюднити результати дослідів на засіданні Фізіологічного товариства. У вступному слові професор навів частину тих даних, які містилися в доповіді F. Banting. Останній не був блискучим оратором, часто повторювався, плутався і враження залишив не блискуче. Особливо його обурило вживання професором займенника «ми» при описі їх дослідів. У результаті конфлікт посилився [17]. Наприкінці листопада F. Banting і Ch. Best підготували статтю з результатами дослідів. J. Macleod відкоригував зміст статті, але від співавторства відмовився. Називалася вона «The internal secretion of the pancreas» і була опублікована в лютому 1922 р. [18]. 30 грудня 1921 р. автори представили свої матеріали на засіданні Американського фізіологічного товариства в Нью-Хейвені. Оскільки J. Macleod був членом товариства, його прізвище в програмі було зазначено першим, але в опублікованих тезах порядок згадування прізвищ було змінено. За свідченням слухачів, «...F. Banting виступав не зовсім переконливо, нервово, заїкаючись, плутаючись, J. Macleod — як завжди блискуче» [3, 19, 20]. Присутні, серед яких були досвідчені діабетологи, задавали численні запитання, на які F. Banting відповідав не завжди зрозуміло. Його особливо обурило, що професор знову декілька разів повторив «наша робота» і «ми». Взявши участь у дискусії, J. Macleod намагався виправити ситуацію. Присутній на конференції представник фірми Eli Lilly G. Clowes запропонував організувати співпрацю з Університетом з метою організації промислового випуску препарату, але J. Macleod вважав це передчасним [7]. Однак отримані результати було визнано такими, які варті уваги.

Конфлікт між основними дійовими особами продовжував заглиблюватися. В подальшому F. Banting неодноразово стверджував, що J. Macleod не брав участі в жодному досліді та намагався привласнити результати їх досліджень [3, 7, 9, 15, 20].

На початку грудня дослідники вирішили перейти до використання методики отримання екстракту за допомогою алкоголю, як намагалися це робити раніше G. Zuelzer та E. Scott. За деякими даними, цю методику пропонував J. Macleod. Пізніше Ch. Best стверджував, що ця думка прийшла в голову їм трьом одночасно. 11 грудня екстракт з цільної підшлункової залози дорослої корови, приготований за новою методикою, було введено депанкреатизованому собаці. Ефект був хорошим. Глікемія з 0,46 % знизилася до 0,18 % [16]. Перед дослідниками відкрилася можливість отримання необмеженого об'єму екстракту із залоз дорослих тварин і перспектива переходу до клінічного застосування отриманого засобу. Переконавшись в значущості нового напряму в лікуванні діабету, J. Macleod змінив усю діяльність своєї лабораторії для вирішення завдань, які виникали. Він задовольнив усі вимоги F. Banting, зокрема щодо запрошення біохіміка J. Collip, який мав очистити отриманий екстракт і зробити його придатним для клінічного застосування [21, 22].

James Bertram Collip народився 20 листопада 1892 р. у Belleville (провінція Онтаріо). З дитинства у нього виявилися здібності, які в майбутньому дали йому змогу стати одним з великих учених. Після закінчення середньої школи він у віці 15 років вступив у Trinity College в Торонто, який закінчив з відзнакою в 1912 р. Захистив дисертацію та отримав науковий ступінь. Першу наукову працю він опублікував у грудні 1921 р. Його науковими інтересами були питання біохімії та фізіології. В 1915. J. Collip запросили викладати біохімію в University of Alberta в Edmonton. Крім викладацької та дослідницької роботи в University of Alberta, він стажувався в низці провідних біохімічних лабораторій Канади, США і Англії та досяг значних успіхів. До 27-річного віку він уже був автором 24 опублікованих наукових праць. Він зацікавився діяльністю ендокринних залоз.

Новий член команди енергійно взявся за роботу і вже скоро, використовуючи власні методики, які ґрунтувалися на обробці екстрактів спиртом при різних режимах, досяг високого ступеня їх очищення. Він розробив цікаві методи апробації екстракту на кроликах і встановив, що екстракт спричиняє зниження рівня глікемії у здорових тварин без попередньої панкреатектомії, що мало значення для подальших досліджень і тестування засобів, одержаних для лікування діабету [17, 20—22].

Продовжуючи експерименти та отримуючи достатню кількість екстракту, який передавав для очищення J. Collip, F. Banting і Ch. Best протягом останніх тижнів почали відчувати себе відтиснутими з передових позицій. Вони вважали, що мають бути першими, хто проведе клінічну апробацію методу лікування діабету. Однак F. Banting, крім короткочасної післядипломної хірургічної практики, не мав достатнього клінічного та експериментального досвіду участі в проведенні таких заходів. У зв'язку з цим адміністрація Toronto General Hospital не вважала за можливе дозволити йому брати участь у випробуваннях. Для врегулювання цієї ситуації була потрібна витримка, готовність до компромісу і просто спокій — якості, які були відсутні у F. Banting. Лише втручання J. Macleod дало змогу отримати згоду керівника клініки на апробацію препарату, а F. Banting ще раз відчув себе скривдженим [23].

11 січня 1922 р. панкреатичний екстракт вперше було введено хворому на цукровий діабет. Ним був 14-річний L. Thompson. Результат було визнано невдалим (незначне зниження рівня глікемії, алергічна реакція, постін'єкційний абсцес) [1, 3, 17, 20]. Наступного дня J. Macleod в інтерв'ю репортерові місцевої газети повідомив, що результати випробувань мають попередній характер. Це сприяло наростанню антагонізму між J. Macleod і F. Banting. Останній пригадав конференцію в Нью-Хейвені, часте вживання займенника «ми», намір привласнити результати його досліджень. Спроби друзів і співробітників розрядити ситуацію мали невеликий успіх, хоча J. Macleod продовжував стверджувати, що не збирався привласнити результати чужої роботи, погоджувався визнати однакову участь усіх співробітників в її виконанні [3, 23].

У січні J. Collip продовжував інтенсивно працювати, прагнучи досягти більшого очищення препарату [22]. F. Banting вважав усіх, хто був у хороших стосунках і співпрацював з J. Macleod, як особистих ворогів. Частково це поширювалося і на J. Collip. Одного разу роздратований J. Collip заявив, що має намір вийти зі складу групи, про що він мав розмову з J. Macleod, і оформити на своє ім'я патент на отримання інсуліну за власною методикою. Це стало «останньою краплею». Оскаженілий F. Banting накинувся з кулаками на J. Collip і він опинився на підлозі. Ця подія отримала неоднорідне висвітлення в наступні роки — від повного заперечення до підтвердження очевидцями [3, 15, 17, 23]. Однак, розумний підхід взяв гору. 25 січня 1922 р. F. Banting, Ch. Best і J. Collip дійшли згоди не використовувати дані своїх досліджень для отримання патенту або в комерційних цілях. До них приєднався J. Macleod [3].

23 січня 1922 р. L. Thompson було повторно введено панкреатичний екстракт, очищений J. Collip. Результат виявився відмінним [1, 3, 15, 20, 22, 24]. Рівень глікемії знизився з 520 до 120 %, глюкозурія — з 71,1 до 8,7 г, зникли кетонові тіла із сечі, значно поліпшився загальний стан хворого. Цей день знаменував початок ери успішного лікування смертельного захворювання — діабету. Невдовзі під керівництвом клініцистів W. Campbell і A. Fletcher було проведено лікування ще 6 хворих з хорошими результатами [24]. Тепер клініцисти посіли провідні позиції в освоєнні нового методу лікування. Роль F. Banting і Ch. Best знову було зведено до виробництва якомога більшої кількості панкреатичного екстракту для передачі його в клініку. J. Macleod фактично координував і керував дослідженнями. «Best і я фактично перетворилися на технічних працівників, керованих J. Macleod», — з гіркотою згадував F. Banting у 1940 р. [15]. Він відчував глибоку депресію, рідше з'являвся в клініці, почав вдаватися до

алкоголю [3, 15, 20]. Підняттю настрою сприяла поява в березні статті з результатами застосування інсуліну в клініці та інтерв'ю з кореспондентом газети Toronto Star з високою оцінкою результатів досліджень.

3 травня 1922 р. команда, до складу якої було залучено клініцистів та E. Noble, представила на конференції Американської асоціації лікарів доповідь про отримання нового засобу для лікування діабету і результати його клінічного застосування. Повідомлення викликало великий інтерес. Доповідачем був J. Macleod. F. Banting і Ch. Best на конференцію не поїхали, мотивуючи це відсутністю коштів [3, 7, 25, 26]. А потім були 2 місяці невдач. J. Collip і його помічникам не вдавалося налагодити отримання препарату. З великими зусиллями, вдосконаливши методики, вдалося отримати інсулін, придатний для застосування [7, 17, 22, 27]. Однак його кількості ледь вистачало для обмеженого застосування в дослідницьких цілях. Частково вихід з положення було знайдено завдяки угоді з американською компанією Eli Lilly після візиту Ch. Best і J. Collip в Indianapolis. Незважаючи на зусилля фармацевтичної компанії та місцевих виробників інсуліну, його кількості було недостатньо, а якість не завжди відповідала стандартам. Вирішення цієї проблеми стало можливим завдяки зусиллям головного хіміка компанії Eli Lilly G. Walden. Він зробив низку істотних удосконалень процесів синтезу інсуліну до жовтня-листопада 1922 р. і, починаючи з лютого 1923 р., фірмі вдалося налагодити промислове виробництво препарату.

23 січня 1923 р., рівно через рік від дня першого використання інсуліну для лікування діабету, автори методу за символічну суму в 1 дол. США кожному передали всі патентні права на виробництво і застосування препарату University of Toronto [3, 15, 20]. У зв'язку з цим виникла певна конфронтація з фірмою Eli Lilly і деякими іншими виробниками інсуліну, залагодження якої потребувало часу та зусиль. Наприклад, дослідники з Washington University в St. Louis E. Doisy та ін. запропонували методику отримання інсуліну шляхом ізоелектричної преципітації. Після зустрічі з представниками Toronto University вони визнали пріоритетність досліджень колег [27, 28].

Кому ж зрештою належить честь відкриття інсуліну [3, 11, 20]? Після конфереції у Вашингтоні 3 травня 1922 р., на якій J. Macleod і клініцисти представили результати лікування хворих на діабет панкреатичним екстрактом, вони стали героями дня. F. Banting, периферійний хірург, та студент-стажист Ch. Best опинилися на другорядних позиціях, хоча і були зазначені серед співавторів. Протягом літа 1923 р. ситуація дещо змінилася. J. Collip повернувся в University Alberta. J. Macleod продовжив дослідження можливостей отримання екстракту з острівцевих клітин риб виду Teleost [29]. Відомий англійський фізіолог W. Bayliss, один із співавторів відкриття секретину, в листі в лондонську газету Times написав, що J. Macleod не належить заслуга в отриманні екстракту за допомогою попередньої перев'язки панкреатичного протоку, а F. Banting — провідна роль у клінічній апробації інсуліну. Ch. Best показав статтю J. Macleod, який відмовився коментувати її, зазначивши, що кожен вчений має бути готовий до такої атаки преси. На його думку, F. Banting мав би звикнути до подібних заяв. Невизначена ситуація, яка склалася, спричинила новий виток їх взаємної недоброзичливості [3, 7, 17]. Питання про авторство залишалося відкритим.

Полковник A. Gooderham, один з керівних членів Ради University of Toronto та голова інсулінової комісії запропонував трьом учасникам команди, крім J. Collip, у письмовій формі надати своє бачення питання створення інсуліну. J. Macleod не заперечував, що первинна ідея належала F. Banting, але реалізація її стала можливою завдяки його допомозі та керівництву. В цілому, він вважав, що робота стала плодом спільних зусиль команди, «... яка працювала під його керівництвом, і F. Banting був одним з них» [3, 7, 15]. F. Banting наполягав, що він був автором ідеї та основним її реалізатором. Від J. Macleod він не отримав жодної підтримки, а нерідко натикався на протидію [17]. Записка Ch. Best була найкоротшою — усього 1000 слів і, мабуть, об'єктивнішою. Він зазначив роль J. Macleod у керівництві дослідженням і віддав належне заслугам J. Collip в очищенні препарату. Основна частина роботи була виконана ним спільно з F. Banting [17]. J. Collip у 1923 р. у листі одному з приятелів писав, що, незважаючи на успішно виконану його частину роботи, він не отримав жодного задоволення та вдячності з боку колег і вважав цю співпрацю дуже неприємною [3]. Наприкінці листопада 1923 р. Торонто відвідав лауреат Нобелівської премії (1920) A. Krogh із Данії, який виступив з лекціями, зацікавився інсуліном і зустрівся з його авторами (його дружина страждала на діабет). A. Krogh заручився дозволом керівництва університету на організацію виробництва інсуліну фірмою Nordisk у себе на батьківщині [30].

У зв'язку з перспективою представлення до Нобелівської премії J. Macleod дещо змінив думку про співпрацю з колегами. У бесіді з A. Krogh він

наголосив, що F. Banting і Ch. Best спочатку перебували на невірному шляху і нічого не досягли б без його керівництва. Текст цієї заяви багато років зберігався в його та інших архівах, публікація пізніше була заборонена керівництвом University of Toronto, щоб не спричинити нового спалаху протистояння учасників цих подій [3, 15]. На цьому тлі стосунки між членами команди залишалися напруженими. F. Banting активно поширював чутки, які знеславлювали J. Macleod, нагороджував його всілякими несхвальними епітетами і вважав його своїм ворогом. За свідченням багатьох очевидців, J. Macleod був доброзичливою, вихованою, ерудованою людиною і талановитим ученим [3, 15, 17, 23].

25 жовтня 1923 р. комітет з Нобелівських премій одноголосно присудив премію з фізіології та медицині канадцю F. Banting і шотландцю J. Macleod за відкриття інсуліну. J. Macleod присвятив Нобелівську лекцію історії попередніх досліджень, спрямованих на отримання інсуліну, і питанням фізіології та патофізіології вуглеводного обміну. Він зазначив, що дослідження проведено під його керівництвом. F. Banting у Нобелівській лекції висвітив технічні деталі отримання інсуліну та результати його клінічного застосування. Він лише зазначив, що працював у лабораторії J. Macleod і мимохідь згадав про участь Ch. Best і J. Collip. Обурений F. Banting спочатку намагався відмовитися від премії, мотивуючи це несправедливістю, допущеною щодо Ch. Best. Під тиском керівництва University of Toronto він змінив своє рішення. Керівництво не могло допустити, що перша Нобелівська премія, присуджена канадському вченому, була б втрачена. F. Banting демонстративно розділив грошову частину премії з Ch. Best. Аналогічно вчинив J. Macleod, розділивши свою премію з J. Collip.

Як всяке велике досягнення, отримання інсуліну спричинило суперечливі думки та оцінки, навести всі в статті неможливо. При загальній позитивній, навіть надзвичайно, оцінці результатів цієї події, мали місце критичні виступи, які переважно стосувалися питань пріоритетності досліджень, складу групи лауреатів, деяких питань технології отримання інсуліну, достовірності отриманих результатів. Надійшли навіть протести деяких вчених, котрі займалися цією проблемою і вважали, що пальма першості в розв'язанні цієї проблеми має належати їм (G. Zeulzer, N. Paulescu, S. Kleiner). Не менше було суперечливих оцінок вкладу кожного з дослідників у вирішення проблеми [31, 32]. Примітно, що в 1972 р. Нобелівський комітет визнав помилкою вилучення Ch. Best з числа номінантів [31]. Однак кінцевим підсумком стало загальне визнання, що отримання інсуліну є однією з найвидатніших подій у медицині XX ст., а 14 листопада, день народження F. Banting, став Всесвітнім днем боротьби з цукровим діабетом.

Відшуміло святкування з приводу присудження першому канадському вченому F. Banting і його колезі J. Macleod Нобелівської премії. Дещо вичерпався потік поздоровлень і запрошень до участі в різних наукових товариствах переважно F. Banting, знизилася активність преси, яка висвітлювала ці події. Здавалося б, мали вщухнути і повернутися до норми напружені стосунки між славною четвіркою творців інсуліну. Однак цього не сталося, а пристрасті розгорілися з новою силою.

F. Banting очолив створену в University of Toronto фізіологічну лабораторію (відділ), названу на його честь, яку в 1930 р. було перетворено на Інститут, який носить його ім'я. Разом з ним працював Ch. Best. У наступні роки F. Banting мало займався інсуліном. Профіль його діяльності та наукові інтереси зазнали певної еволюції [1]. Він продовжував вважати J. Macleod своїм ворогом і виступав з нападками на нього при кожній нагоді. Змінювалося його ставлення до Ch. Best, якого він став вважати молодшим помічником, який виконував лише те, що йому доручали. Дійшло до того, що, коли в 1940 р. Ch. Best запропонував свою кандидатуру як представника Канади зі зв'язків з Великою Британією, яка воювала, F. Banting зробив все можливе, щоб це призначення не відбулося. Цю посаду обійняв він сам. Відносно лояльно він ставився до J. Collip після відомого зіткнення, але, тим не менше, вважав, що його внесок в одержання інсуліну був не таким значним.

Як же склалася доля решти винахідників інсуліну? J. Macleod продовжував наукову діяльність, зокрема дослідження інсуліну. Він брав активну участь у розробці стандартів оцінки активності та режимів застосування препарату, які були прийняті в 1926 р. канадським Національним комітетом здоров'я. У 1928 р. він опублікував монографію «The Fuel of the Life: Experimental Studies in Normal and Diabetic Animals». На критику і випади з боку F. Banting він не відповідав. У 1927 р. J. Macleod отримав запрошення від University of Aberdin обійняти посаду професора фізіології і влітку 1928 р. повернувся з дружиною на батьківщину. У Шотландії він продовжував наукові дослідження, читав лекції, опублікував низку наукових праць. J. Macleod страждав на тяжкий прогресуючий артрит, але зберігав розумову активність.

Менш ніж за 2 міс до смерті він написав листа Ch. Best з повідомленням, що висунув його кандидатуру в члени Королівського фізіологічного товариства. Лауреат Нобелівської премії професор J. Macleod помер 16 березня 1935 р.

Має бути високо оцінена роль J. Collip [34] в отриманні та вивченні інсуліну і в подальшому розвитку ендокринології. Він не лише розробив ефективну методику очищення панкреатичного екстракту і зробив його придатним для клінічного застосування, а й показав, що інсулін, крім цукрознижувальної дії, впливає на кетонові тіла в сечі та сприяє перетворенню глюкози на глікоген у печінці. Він описав «інсуліновий шок» і спосіб його лікування. У середині травня 1922 р., завершивши роботу в University of Toronto, J. Collip повернувся в University of Alberta в Едмонтоні, де обійняв посаду завідувача відділу біохімії. Він зайнявся вивченням можливостей отримання інсуліну з устриць, дріжджів, «рослинного матеріалу» і виявив новий «рослинний гормон глюконін». У наступні роки він продовжував інтенсивно працювати, зосередившись на питаннях ендокринології. У 1925 р. J. Collip уперше отримав паратиреоїдний гормон. Одночасно практикуючий американський хірург з Міннесоти M. Hanson добився аналогічних результатів, що спричинило деяку напруженість щодо пріоритету цього досягнення. В рамках короткого викладу важко висвітлити всі наукові досягнення J. Collip. Можна лише згадати, що він спільно з McGill вперше отримав адренокортикотропний гормон гіпофіза, низку плацентарних і статевих гормонів. Після всіх подій, пов'язаних з отриманням інсуліну, J. Collip відновив дружні стосунки з F. Banting. У 1938—1941 рр. вони спільно працювали в Об'єднаному комітеті медичних досліджень Національного дослідницького центру: F. Banting — головою, J. Collip — заступником. Протягом життя він досяг ще видатних наукових успіхів, був відзначений численними почесними нагородами та преміями, створив декілька дослідних лабораторій і центрів, опублікував багато наукових праць. Помер 19 червня 1965 р.

Особистість останнього, наймолодшого члена команди Ch. Best зазнала значної еволюції як у науковому плані, так і в морально-етичному аспекті [35, 36]. Почавши з участі в інсуліновому проекті студентом-випускником University of Toronto, необтяженим ще глибокими знаннями і дослідницьким досвідом, він з часом досяг певних успіхів як учений. Після роботи в групі F. Banting він у 1925—1928 рр. завершив післядипломну освіту в Англії і, повернувшись до Канади, став завідувачем фізіологічної лабораторії, якою до нього керував J. Macleod. Останній сам рекомендував Ch. Best на цю посаду. Наукова кар'єра молодого вченого розвивалася успішно. Продовжуючи вивчати механізми дії інсуліну, він зі співробітниками зайнявся питаннями очищення гепарину, зробивши його доступним для застосування в клініці. Виконав низку робіт з вивчення гістомінази, холіну, отримання сухої плазми та з деяких питань, які мали значення для потреб військової медицини. В 1941 р. після загибелі F. Banting Ch. Best обійняв його посаду керівника Інституту медичних досліджень. У 1953 р. було відкрито аналогічний інститут Ch. Best. У численних працях і висловлюваннях Ch. Best стверджував, що від початку інсулінового проекту він протягом короткого часу із стажиста перетворився на рівноправного досвідченого співробітника F. Banting. За його словами, він висунув низку суттєвих пропозицій і зробив значні вдосконалення, які забезпечили успішне проведення дослідів. Так, він стверджував, що модифікував методики депанкреатизації собак і отримання екстрактів, запропонував використовувати залози телят, розробив способи очищення екстрактів, забезпечив планування і проведення перших дослідів клінічного випробування інсуліну. Вся ця робота, виконана спільно з F. Banting, привела до відкриття інсуліну, за яку останній був нагороджений Нобелівською премією, а Ch. Best залишився неоціненим належним чином. Залишаючи осторонь численні нападки на J. Macleod і J. Collip, роль яких в отриманні інсуліну, на його думку, була вкрай незначною, Ch. Best намагався затвердити в очах медичної громадськості та історії свою майже головну роль у цьому епохальному досягненні. Загалом його діяльність у цьому напрямі можна розцінити як «синдром неджентльменської поведінки». Помер Ch. Best в 1978 р., залишаючись в полоні глибоких помилок щодо власної ролі в подіях, учасником яких він був.

Підбиваючи підсумки, слід визнати, що видатне досягнення в медицині XX ст. — отримання інсуліну — стало можливим завдяки спільним зусиллям молодих, талановитих і енергійних дослідників F. Banting, Ch. Best, J. Collip та їх старшого колеги, відомого вченого J. Macleod, який керував основними етапами роботи. Чвари між ними під час виконання дослідження анітрохи не применшують його всесвітньо визнаного значення для людства.

Ризикуючи бути звинуваченим у містицизмі, хочеться вірити, що напередодні 100-річного ювілею цієї визначної події душі його учасників зустрі-

нуться десь, щоб уявити собі масштаб зробленого ними і внесок кожного у загальну справу, зрозуміти та пробачити один одного, а «слави вистачить на всіх». Однак це, як говорили брати Стругацькі, вже зовсім інша історія.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рыбаков СИ. Штрихи к истории открытия инсулина. Sir Frederick Grant Banting и его команда. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2020;71(4): 78–89.
2. Catchcart E. John James Ricard Macleod (1876-1935). Obituary Notices of Fellows of the Royal Society. 1935;1(4):6584-89.
3. Bliss M. The Discovery of Insulin. Chicago: University of Chicago Press; 1982. 304 p.
4. Bliss MJR. Macleod and the discovery of insulin. Quart. J. Experiment. Physiology. 1989;74(2):87-96.
5. Williams M. Aberdeen's forgotten Nobel Prize winner: Professor J.J. Macleod (1876—1935). Aberdeen University Review. 1990;184:283-91.
6. Shampo M, Kyle R. John J. R. Macleod — Nobel Prize for discovery of insulin. Mayo. Clin. Proc. 2006;81(8):1006-9.
7. Macleod J. History of research leading to the discovery of insulin: with introduction of Lloyd G. Stevenson. Bull. Hist. Med. 1978;52(3):295-312.
8. Banting F. Medical research and the discovery of insulin. Hygeia. 1924;2:288-92.
9. Banting F. Medical research. NY State J Med. 1932;32:311-5.
10. Banting F. The history of insulin. Edinburg Med J. 1929;36:1-18.
11. Henderson J. Who discovered insulin? Guy's Hosp. Gaz. 1971;85:315-8.
12. Bliss M. Best Charles Herbert. Dictionary of Canadian Biography. University of Toronto. 2003:20.
13. Young F, Hales C. Charles Herbert Best 27 February 1899 – 31 March 1978. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. 1982;28:1-25.
14. Best HB. Margaret and Charley: The personal story of Dr. Charles Best, the Co-Discoverer of insulin. Dumdum. Press; 2003. 542 p.
15. Harris S. Banting's miracle. The story of the discoverer of insulin. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1946. 245 p.
16. Banting F, Best Ch. Pancreatic extract. J Lab Clin Med. 1922;7:464-72.
17. Bliss M. Banting's, Best's and Collip's accounts of the discovery of insulin. Bull Hist Med. 1982;56:554-68.
18. Banting F, Best Ch. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med. 1922;7:251-66.
19. Banting F, Best Ch, Macleod J. The internal secretion of pancreas (Proceedings). Am J Physiol. 1922;59:479-81.
20. Whitford I, Qureshi S, Szulc A. The discovery of insulin: Is the glory enough for all. Einstein J Biol Med. 2012;1:12-7.
21. Collip J. Internal secretion. Can Med Assoc J. 1916;6:1063-9.
22. Collip J. The original method as used for the isolation of insulin in semipure form for the treatment of the first clinical cases (proceeding). J Biol Chem. 1923;55:xl-xli.
23. Stevenson L. Sir Frederic Banting. Toronto: Pierson Press; 1946. 441 p.
24. Banting F, Best Ch, Collip J et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary reports. Can Med Assoc J. 1922;12:141-6.
25. Joslin E. Pancreatic extract in the treatment of diabetes. Boston Med Surg J. 1922;186:654.
26. Banting F, Best Ch, Collip J et al. The effect produced on diabetes by extracts of pancreas. Trans Assoc Am Phys. 1922;37:337-47.
27. Best Ch, Scott D. The preparation of insulin. J Biol Chem. 1923;57:709-23.
28. Doisy E, Somogyi M, Shaffer P. Some properties of an active constituent of pancreas (insulin) (Proceedings). J Biol Chem. 1923;55:xxxi-xxxii.
29. Macleod J. The source of insulin. A study of the effect produced on blood sugar by the extracts of the pancreas and principal islet of fishes. J Med Res. 1922;2:149-72.
30. Poulsen J. The impact of August Krogh on the insulin treatment of diabetes and present status. Acta Med Scand Suppl. 1975;578:7-14.
31. Scott E. Priority in discovery of a substance derived from the pancreas, active in carbohydrate metabolism. JAMA. 1923;81:1303-4.
32. Goldner M. History of insulin. Ann Int Med. 1972;76:329.
33. Wade N. Nobel follies. Science. 1981;211:1404.
34. Barr M, Rossiter R. James Bertram Collip, 1892—1965. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society. 1973;19:235-67.
35. Pratt J. A reappraisal of researches leading to the discovery of insulin. J Hist Med Allied Sci. 1954;9:281-9.
36. Bliss M. Rewriting Medical History: Charles Best and the Banting and Best Myth. J Hist Med Allied Sci. 1993;48:253-74.

Дата надходження до редакції 28.12.2020 р.
Дата рецензування 29.01.2021 р.
Дата підпису статті до друку 22.02.2021 р.