

К 100-ЛЕТИЮ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ «ЗА ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА»

© С.Т. Магеррамова, А.С. Одарченко*, Я.А. Эль-Тарави, Д.К. Эрикенова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Состояние, которое сегодня известно под термином «сахарный диабет» (СД), было описано еще в 1550 г. до нашей эры, когда аюрведические врачи отметили сладкий вкус мочи у больных с полиурией, что зафиксировано в папирусе Эберса. Этот факт позволяет считать СД одним из самых известных издревле заболеваний. На протяжении всего этого времени ученые со всего мира пытались «разгадать» это «загадочное» состояние, найти его причину и способы излечения от болезни. Поэтому длительная история существования СД богата разнообразными открытиями, которые оказали колоссальное влияние на развитие не только эндокринологии, но и всей медицинской науки. Так, открытие и дальнейшее изучение инсулина стало наиболее важным поворотным моментом для жизни пациентов с СД. Многие ученые, работавшие над изучением структуры молекулы инсулина, разработавшие новые методы изучения этой важной молекулы, были по достоинству награждены Нобелевской премией. В данном обзоре освещены самые, на наш взгляд, важные научные работы XX в., которые сыграли ключевую роль в открытии лекарства для лечения больных СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Нобелевская премия; лауреат; инсулин; сахарный диабет

ON THE 100TH ANNIVERSARY OF THE NOBEL PRIZE «FOR THE DISCOVERY OF INSULIN»

© Sara T. Magerramova, Arina S. Odarchenko*, Yasmin A. El-Taravi, Diana K. Erikenova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The condition known today as diabetes mellitus was described as early as 1550 B.C. in the papyrus of Ebers, when Ayurvedic physicians noted the sweet taste of urine in patients with polyuria. This fact allows diabetes to be considered as one of the most well-known antiquity diseases. During all these thousands of years scientists have been trying to «unravel» this «mysterious» condition, and to find the cause and ways to cure the disease. Therefore, the long history of the diabetes existence is rich in discoveries, which often had a tremendous impact on all medicine. Insulin discover and investigation has become a key moment in diabetes history. A lot of scientists who have worked on the study of the insulin structure and developed new methods have been honored with the Nobel Prize. In our opinion, this review highlights the most important works of the 20th century, which played a key role in the discovery of a drug for the treatment of diabetes mellitus patients.

KEYWORDS: Nobel Prize; laureate; insulin; diabetes mellitus

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ «ЗА ОТКРЫТИЕ ИНСУЛИНА» (1923 Г.)

Открытие инсулина является величайшим прорывом в истории медицины. Инсулин стал эликсиром жизни для миллионов пациентов с сахарным диабетом (СД) по всему миру. Статья посвящена истории знаменитых ученых, которые внесли огромный вклад в изучение механизмов развития этого серьезного заболевания и методов его лечения.

Открытие инсулина в Университете Торонто в 1921–1922 гг. стало одним из самых драматических событий в истории лечения больных с СД. Воздействие инсулина было столь сенсационным из-за невероятного эффекта, который он оказывал на пациентов, что многие его сравнивали с чудом современной медицины [1].

От идеи к воплощению

Впервые в ходе экспериментов на собаках Оскар Минковский и Джозеф фон Меринг выяснили, что удаление поджелудочной железы приводит к развитию тяжелого

диабета и впоследствии к летальному исходу. С тех пор клиницисты и физиологи пытались выделить из поджелудочной железы некий экстракт, который мог бы быть полезен при лечении самого заболевания. В 1908 г. немецкий врач Георг Людвиг Зальцер попробовал ввести спиртовые экстракты поджелудочной железы шестерым больным СД и получил обнадеживающие результаты.

Было предпринято немало попыток выделить сахароснижающий экстракт из поджелудочной железы животных такими учеными разных стран, как Скотт, Паулеско, Кляйнер, Мурлин. Но ни одна из этих работ не завершилась успехом.

Наиболее близки к решению проблемы получения инсулина были работы выдающегося российского ученого-патологоанатома Соболева Леонида Васильевича (1876–1921).

Соболев Л.В. в 1901 г. в своей диссертации «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях» опытным путем доказал, что при перевязывании выводного протока поджелудочной железы у собак, кошек и кроликов





Рисунок 1. Фредерик Грант Бантинг.
Фотография из свободного источника. Торонто, 1923 г.

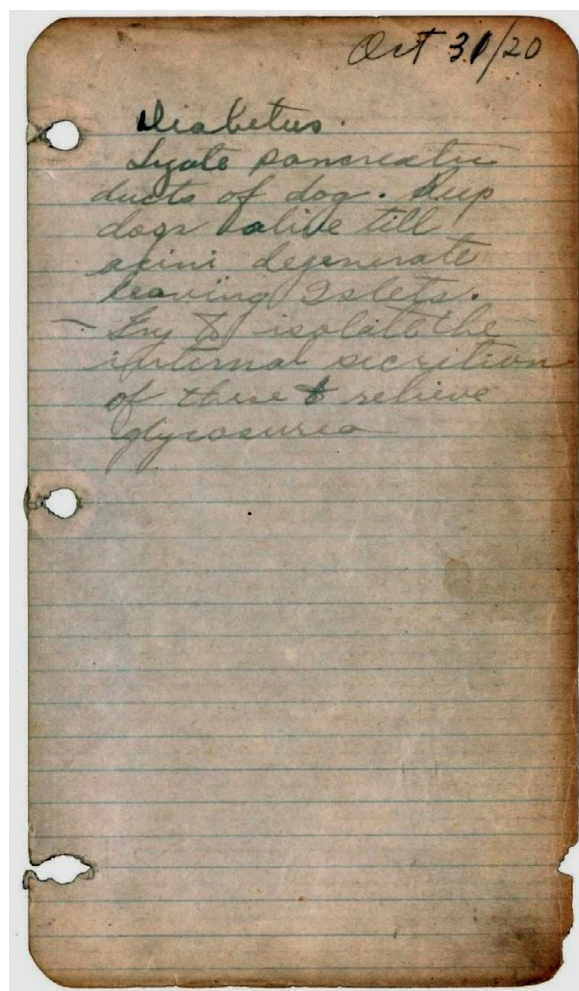


Рисунок 2. Блокнот Бантинга.
Страница из записной книжки Бантинга от 31 октября 1920 г.
Воспроизведено с разрешения Библиотеки редких книг Томаса Фишера, Университет Торонто, Торонто, Онтарио, Канада.

развивается атрофия только той части железы, которая имеет отношение к пищеварению, однако эти изменения не затрагивают соседствующие в железе панкреатические островки (островки Лангерганса).

Следует отметить, что в русской литературе конца XIX в. — первой четверти XX в. такие анатомические обособленные скопления клеток называли «островками Лангерганса–Соболева».

В немецком медицинском журнале Virchows Arch. Path. Anat в 1902 г. Соболев изложил результаты своих исследований по выделению инсулина из поджелудочной железы телят. Он считал, что у них, наряду с другими новорожденными животными и человеческими младенцами, островки Лангерганса хорошо развиты, тогда как пищеварительные клетки, продуцирующие панкреатический сок, работают не на полную мощность [2].

Стоит отметить, что исследования Соболева Л.В. шли параллельно с научной деятельностью канадских ученых Ф. Бантинга и Ч. Беста — будущих Нобелевских лауреатов, но, к сожалению, в их работах не содержалось ссылок на работу русского исследователя.

В субботу, 30 октября 1920 г., Фредерик Грант Бантинг (14.11.1891–21.02.1941), 28-летний канадский врач и хирург, преподаватель кафедр хирургии и физиологии в медицинской школе Западного университета в Онтарио (Канада), зашел в библиотеку медицинской

школы, чтобы просмотреть журналы в рамках подготовки к своей лекции о поджелудочной железе, которая была назначена на понедельник (рис. 1). Он отметил интересную статью в ноябрьском номере журнала «Хирургия, Гинекология и Акушерство» «Связь островков Лангерганса с диабетом с особым упором на случаи литиаза поджелудочной железы», автором которой был Мозес Бэррон. На рис. 2 показана страница из блокнота Бантинга, где он нацарапал «31» поверх исходной записи «30/20 октября». Эта заметка отмечает время, инициировавшее открытие инсулина и все, что за этим последовало [3].

8 ноября 1920 г. состоялась встреча Бантинга и профессора физиологии Джона Джеймса Рикарда Маклеода (06.09.1876–16.03.1935), основным направлением научной деятельности которого являлся метаболизм углеводов, в частности, изучение СД. Маклеод предполагал, что нарушение работы именно поджелудочной железы являлось основной причиной развития диабета, но на тот момент объяснить ее роль в данной патологии он не мог [4]. Однако профессор отнесся скептически к идее Фредерика о перевязке протоков поджелудочной железы, ведь он прекрасно знал, что многие опытные ученые уже проводили исследования и попытки лечения пациентов с СД, и они не увенчались успехом. В итоге Маклеод принял решение предоставить Бантингу свою лабораторию

для проведения экспериментов, и в мае 1921 г. Фредерик переехал в Торонто.

В то время в Университете Торонто в бакалавриате по специальности «Физиология и биохимия» учились два друга, Эдвард Кларк Ноубл и Чарлз Герберт Бест (27.02.1899–31.03.1978). Поскольку они работали в лаборатории Маклеода, профессор рассчитывал, что они предоставят необходимые биохимические знания, а Бантинг будет ответственен за хирургическую часть. Жребием было решено, что в первый месяц Бантингу будет ассистировать Бест, а во второй месяц лета ему будет помогать Ноубл. Однако после того как Бесту потребовался целый месяц, чтобы стать компетентным ассистентом хирурга, план изменился, и смена помощника казалась неразумным решением [5].

Эксперименты Бантинга и Беста

На 1-м этапе эксперимента Бантинг и Бест перевязывали протоки поджелудочной железы у собак. Однако первая собака умерла от случайной передозировки анестетика, затем потеряли еще одну из-за сильного кровотечения. Другая собака пережила операцию, но затем скончалась от инфекции. Спустя неделю неудачных попыток Бантинг приспособился к технологии выполнения операции и добился полного восстановления одной собаки после первого этапа. Попытки повторить свой успех не завершились успехом: две собаки умерли от инфекции, а у третьей не были перевязаны протоки, так как они были маленькие, и их трудно было найти.

Для эксперимента Маклеод планировал выделить всего 10 или 20 подопытных собак, но за две недели Бантинг уже поработал на десятке. Поэтому в течение лета 1921 г. ученые искали собак на улицах Торонто и платили за каждую от 1 до 3 долларов. В истории даже описывают случай, как однажды Бантинг воспользовался собственным галстуком вместо поводка, чтобы довести собаку до лаборатории [6].

Вскоре исследователи научились перевязывать протоки поджелудочной железы у собак. После полного восстановления от первого этапа операции Фредерик приступал ко второму этапу – сначала собак хлороформировали, затем поджелудочную железу каждой из них удаляли. По результатам гистологического исследования было подтверждено отсутствие здоровых ацинусов. Полученный материал разделяли на маленькие кусочки, измельчали с песком и экстрагировали при помощи физиологического раствора.

3 августа 1921 г. Бест и Бантинг приступили к испытаниям выделенного экстракта на собаке с СД, развившимся в результате панкреатэктомии. Первой собакой, у которой нормализовался уровень глюкозы в крови после внутривенных инъекций, стала лабораторная собака №33 по кличке Марджори. Ученые назвали этот препарат *ислетин* (от англ. *islet* – островок), который позже был переименован в инсулин. Бантинг написал Маклеоду о своих открытиях и выводах 9 августа 1921 г. [3, 7].

Четвертый участник эксперимента — кто он?

После сенсационного открытия экстракта Бантингу и Бесту потребовалась помощь квалифицированного биохимика для очистки сырого экстракта поджелудочной железы. 12 декабря 1921 г. Джеймс Бертрам Коллип (20.11.1892–19.06.1965), канадский биохимик, изучающий гормоны, начал работу над экстрактом. Испытания проводили на кроликах. В ходе экспериментов было обнаружено, что экстракт снижает уровень сахара в крови у здорового кролика. Вскоре в своем первом эксперименте на собаке Коллип заметил, что экстракт избавляет от кетонурии – еще одного признака тяжелого диабета.

Среди первых экспериментов по введению экстракта стоит отметить историю от 20 декабря 1921 г., когда Бантинг втайне от своих коллег предложил своему однокласснику, страдающему диабетом, доктору



Рисунок 3. Признание за открытие инсулина.

Фредерик Грант Бантинг, Джеймс Рикард Маклеод, Чарлз Герберт Бест, Джеймс Бертрам Коллип.

Джо Гилкристу, у которого начиналось быстрое ухудшение состояния, выпить немного экстракта [6]. Но, к сожалению, пероральное введение не оказало никакого эффекта на состояние больного.

Леонард Томпсон, 14-летний мальчик с тяжелым СД 1 типа и сильным истощением, 23 января 1922 г. стал первым пациентом, которому ввели 15 мл концентрированного инсулина Коллипа, после чего состояние юноши существенно улучшилось, исчез запах ацетона, появился аппетит.

Стоит отметить, что менее чем за 14 дней до этого препарат Бантинга и Беста вызвал только стерильные абсцессы у того же пациента. За эти 2 недели Коллип разработал протокол экстракции с использованием 90% спирта, что стало ключевым моментом в создании растворимого инсулина. Этот технический прорыв поднял препарат Бантинга и Беста до уровня, достаточно чистого для использования у человека.

В итоге Томпсон прожил еще 13 лет и в 1935 г., в возрасте 27 лет, умер не от СД, а от пневмонии.

Всего через 2 года, 25 октября 1923 г., после успешного применения инсулина у больных СД, Нобелевский комитет присудил Бантингу и Маклеоду Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие инсулина [7]. Это был первый и единственный случай, когда работа ученых заслужила столь скорого признания. Бантинг разделил свои призовые поровну с Бестом, а Маклеод — с Коллипом, потому что считали, что их помощники также достойны награждения (рис. 3).

В 1923 г. Бантинг, Бест и Коллип получили патент на инсулин и метод его производства. Бантинг сказал: «Инсулин принадлежит не мне, он принадлежит всему миру», тем самым отразив позицию всех трех ученых, почти сразу они продали его Университету Торонто за символическую сумму — по 1\$ каждому.

Открытие инсулина — это огромный прорыв в истории медицины, в особенности эндокринологии. Благодаря ему миллионы людей с СД по всему миру могут жить так же, как и люди без СД, не изнуряя себя очень строгой, вплоть до истощения, диетой.

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ЗА ОТКРЫТИЕ СТРУКТУРЫ ИНСУЛИНА (1958 Г.)

Английский биохимик Фредерик Сэнгер (13.08.1918–19.11.2013) по достоинству считается «отцом геномики», а также является единственным двукратным Нобелевским лауреатом по химии (рис. 4). Работы ученого оказали колоссальное влияние на развитие современной генетики и молекулярной биологии.

Фредерик Сэнгер, решив связать свою профессиональную деятельность с биохимией, учился в колледже святого Иоанна в Кембридже, где позже работал над диссертацией. Под влиянием своего научного руководителя, профессора А. Нойбергера, Сэнгер сосредоточился на метаболизме лизина, а также на питательной ценности картофеля, в то время считавшейся важной проблемой, стоящей перед Англией. После того, как Ф. Сэнгер защитил докторскую степень в 1943 г., специалист по химии белков и глава отдела биохимии, профессор А.К. Чибналл предложил молодому ученому место в лаборатории и свободу для проведе-

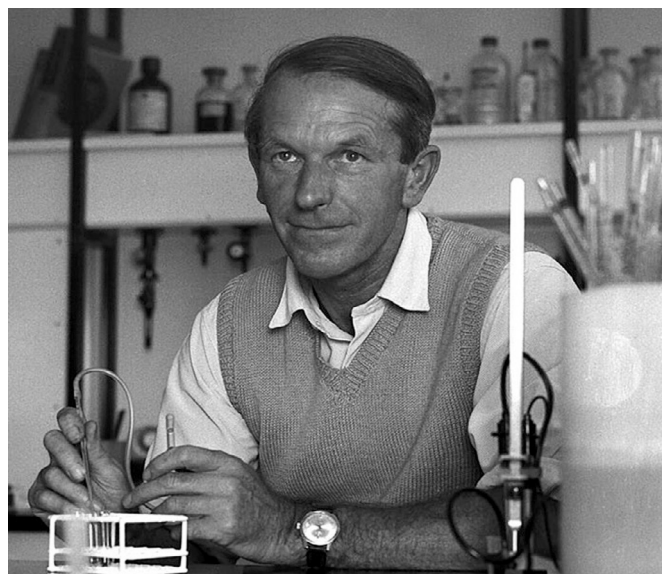


Рисунок 4. Фредерик Сэнгер.

Фото из открытого источника.

ния собственных исследований. Получив стипендию Beit Memorial Fellowship, Ф. Сэнгер обратил свое внимание на изучение структуры инсулина, что было разумным выбором, поскольку это был один из очень немногих белков, который в то время можно было получить в чистом виде. Именно этот выбор и определил карьерный взлет ученого.

Первоначально Сэнгер стремился исследовать две цепочки одновременно. Первая цепь, помеченная как А, имела глицин на своем конце, а вторая, помеченная как В, имела фенилаланин. Однако вскоре стало ясно, что цепь А, хотя и более короткая из двух, будет труднее поддаваться анализу. Поэтому Сэнгер решил сначала сосредоточить свои усилия на фрагменте В. Большая часть работы над цепью В была проведена Хансом Таппи, исследователем-биохимиком, который присоединился к Сэнгеру из Австрии в конце 1940-х годов. Сначала их рабочий процесс был затруднен тем фактом, что кислотный гидролиз не приводил к образованию достаточно длинных фрагментов цепи. После долгих размышлений они решили перейти от кислотного гидролиза к ферментативному. Первоначально ученые воздерживались от использования протеолитических ферментов, так как считалось, что они могут привести к перестройке пептидных связей путем транспептидирования или фактического обращения гидролиза вспять. Однако вскоре Сэнгер и Таппи выяснили, что протеолитические ферменты приводят к образованию более крупных фрагментов без изменения их аминокислотного расположения, которые как правило, труднее разделить на фракции с помощью бумажной хроматографии. Однако их относительно немного, поэтому полученные смеси менее сложны. По существу, использовались те же методы для изучения ферментационных пептидов, которые ученые использовали и для кислотных, в основном полагаясь на бумажную хроматографию.

В течение года Таппи идентифицировал и определил последовательность всех 30 аминокислот в цепи В [8]. Сэнгер, по достоинству ценивший тяжелую работу Таппи, позже рассказывал: «Большая часть работы требовала

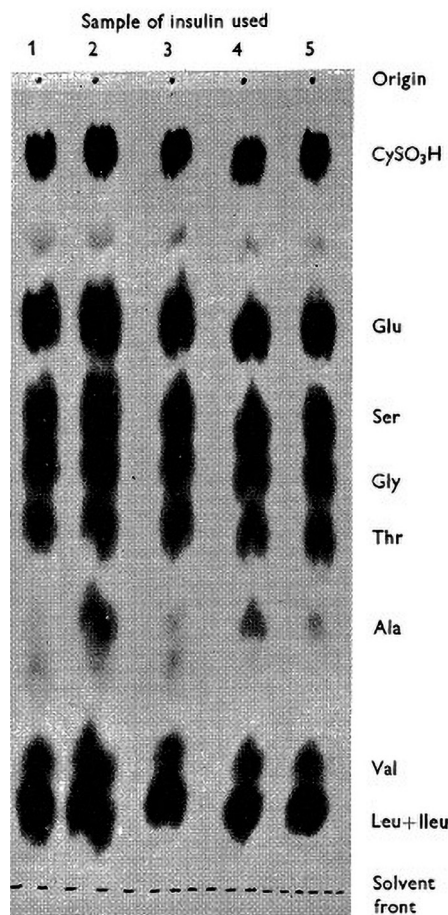


Рисунок 5. Бумажная хроматограмма образца инсулина из одного из экспериментов Сэнгера.

использования бумажной хроматографии; хроматографический кабинет находился в другом конце коридора на подвальном этаже, и в то время обычным зрелищем был Таппи, идущий на полной скорости по этому коридору с хроматограммами. Он никогда не бегал, но, чтобы не отставать от него, любому другому приходилось бежать» [9].

После ухода Таппи, когда его стипендия закончилась, Сэнгер приступил к работе над цепью А, содержащей 21 аминокислоту, при содействии Теда О.П. Томпсона, его австралийского аспиранта. Определение структуры этой цепи оказалось намного сложнее, чем цепи В. Идентифицировать аминокислоты в цепи В помог тот факт, что некоторые из его аминокислот встречаются в молекуле только один раз, обычно ближе к концу цепи. Напротив, в цепи А было меньше уникальных аминокислот, что затрудняло определение их структуры. Однако к 1953 г. Сэнгеру и Томпсону удалось секвенировать каждую аминокислоту всей цепи А [10].

После этого успеха Сэнгер начал изучать состав количество и расположение дисульфидных мостиков и химических связей, которые соединяли две цепи вместе, с помощью А.П. Райла, Лесли Ф. Смит и Рут Китаи. Среди трудностей они отмечали, что кислотный гидролиз имеет тенденцию перестраивать дисульфидные мостики. Однако после некоторых проб и ошибок с кислотным гидролизом они преодолели эту проблему.

К 1955 г. Сэнгер и его команда секвенировали полный состав из 51 аминокислоты в двух цепочках инсулина и определили положение и состав трех дисульфидных мостиков, которые их соединяют (рис. 5, 6).

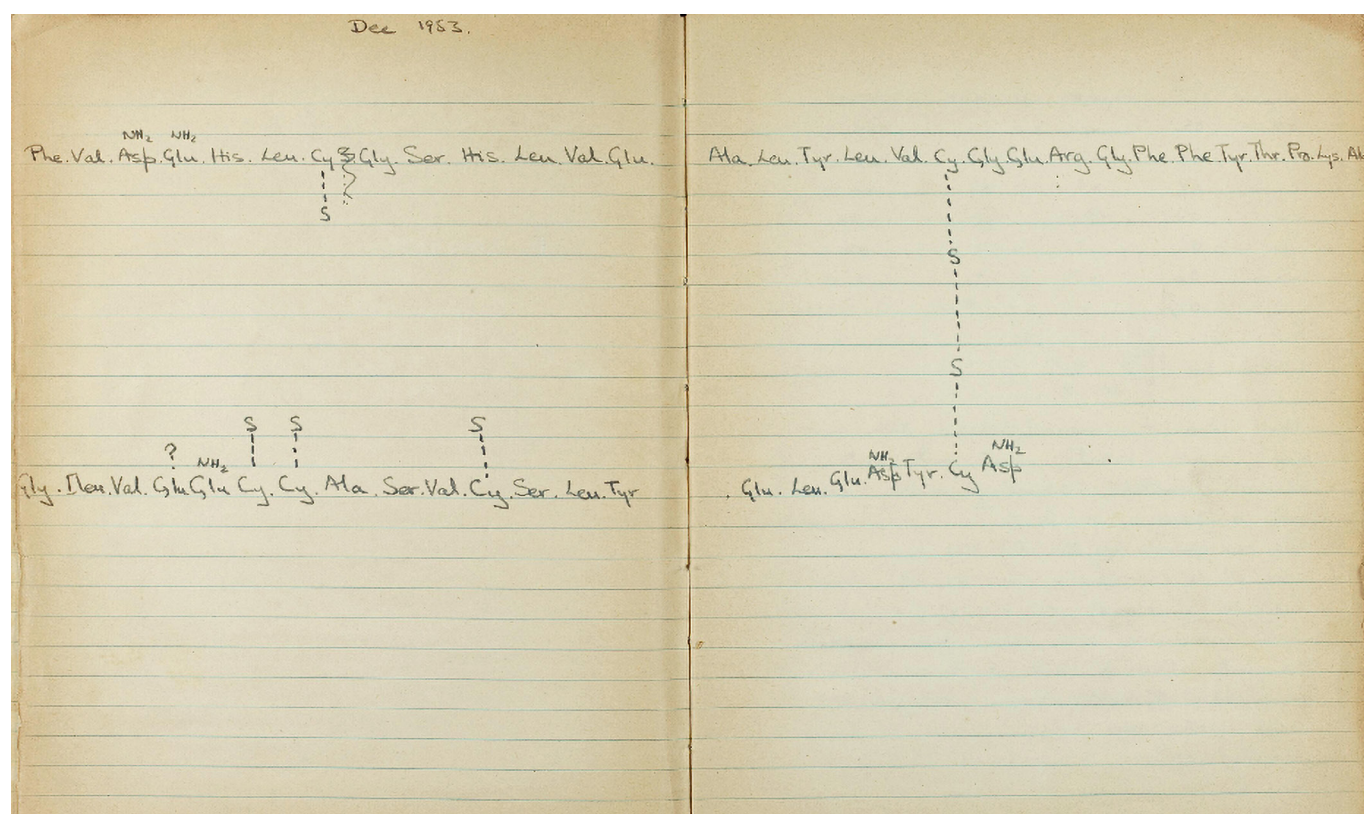


Рисунок 6. Лабораторная тетрадь Сэнгера «Инсулин» 9/13, стр. 3.

Предоставлено библиотекой Wellcome, файл SA / BIO / P/1/15. Показан набросок Сэнгера последовательности аминокислот в обеих цепях А и В инсулина. Пунктирные линии с буквой «S» представляют гипотетические дисульфидные мостики между двумя цепями, которые Сэнгеру еще предстояло разработать на этом этапе.



Рисунок 7. Розалин Ялоу, Соломон Берсон.

Фото из открытого источника.

Многие элементы метода химической деградации Сэнгера не были новыми. Например, методы, которые он использовал для расщепления и разделения аминокислот, а затем их количественного определения, соответствовали некоторым методам аналитической химии, применяемым Чибноллом и его командой. Аналогичным образом, использование Сэнгером перекрытий во фрагментах для восстановления молекулы инсулина отражало то, как работали химики-синтетики. Однако нововведением было использование частичного, а не полного гидролиза, а также 2,4-динитрофторбензола для маркировки и идентификации аминокислот и бумажной хроматографии. Такие инновации смогли обеспечить способ расщепления сложного белка на управляемые фрагменты, и это облегчило точную идентификацию аминокислот и их последовательности.

В 1950-е годы научное общество было убеждено, что аминокислоты в белке связаны случайным образом, и огромное достижение Сэнгера состояло в том, что он смог доказать, что инсулин — а значит, предположительно, и другие белки, — имеет точные аминокислотные последовательности.

Вдохновленные результатами Сэнгера, многие другие ученые начали упорядочивать аминокислоты в других белках.

Это знаковое достижение было вознаграждено Нобелевской премией по химии 1958 г. В своей нобелевской речи Фредерик Сэнгер отметил:

«Если подвести итоги в конце дня, недели или месяца и спросить себя, чего я на самом деле достиг за этот период, ответ часто будет «ничего» или очень мало. Человек может впасть в уныние и задаваться вопросом, действительно ли это стоит всех усилий, которые он посвящает какой-то маленькой научной детали, которая на самом деле может никогда не материализоваться. В такие моменты, как сейчас, понимаешь, что это всегда стоит того, и я чрезвычайно благодарен Академии и Нобелевскому фонду за то, что они оказали мне такую большую поддержку».

НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ЗА РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИНСУЛИНА И ДРУГИХ ГОРМОНОВ (1977 г.)

Первой американской женщиной, которая была удостоена Нобелевской премии по физиологии и медицине «За развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов» в 1977 г., стала доктор Розалин Ялоу. Она была выдающейся фигурой в мире науки и неизменным образцом подражания для клинических исследователей на протяжении более полувека.

В те времена женщинам было сложнее получить высшее образование, а тем более докторскую степень. Однако Р. Ялоу преуспела в обучении, окончив выпускные курсы с отличием, и получила докторскую степень по физике в 1945 г. Получив приглашение от доктора Бернарда Розвит, руководителя отдела лучевой терапии больницы Бронкса, Р. Ялоу присоединилась к зарождающейся радиоизотопной службе. К ее научной деятельности вскоре присоединился Соломон Берсон, врач-терапевт, и они проработали вместе более двух десятилетий (рис. 7) [11, 12].

В своих первых исследованиях Ялоу и Берсон использовали радиоактивный йод для изучения физиологии щитовидной железы. В 1952 г. ученые опубликовали важную статью о выведении йода щитовидной железой и почками.

Несколько лет спустя ученый-клиницист И. Артур Мирски выдвинул гипотезу о том, что СД, возможно, вызван не дефицитом секрета инсулина, а аномально быстрым расщеплением инсулина инсулиназой печени и предложил Ялоу и Берсону проверить это.

В 1950-х годах для лечения СД использовался бычий инсулин, но ученые знали, что со временем у пациентов развивается резистентность к нему. Для Ялоу, чей муж был диабетиком, эти исследования имели особую ценность [13]. Ялоу и Берсон выдвинули гипотезу, что эндогенный инсулин стимулирует выработку антител.

Чтобы проверить ее, ученые изучили метаболизм ^{131}I -меченого бычьего инсулина после внутривенного введения пациентам с СД и без него. Затем они измеряли радиоактивность в серийных образцах крови **на специальных счетчиках — радиоспектрометрах**. Оказалось, что скорость выведения меченых молекул инсулина из плазмы была ниже у испытуемых, которые ранее получали инсулин в качестве лечения диабета или шоковой терапии при шизофрении [14].

Дальнейший анализ показал, что сывороточные глобулины связывали радиоактивно меченый инсулин, что и подтвердило их гипотезу. Мало кто понимал в то время, насколько фундаментальны были знания, полученные в ходе этого значимого эксперимента. Во-первых, была продемонстрирована основная причина резистентности к бычьему инсулину. Во-вторых, ученые доказали, что такой маленький пептид, как инсулин, может вызывать серьезный иммунный ответ. В-третьих, это открытие было сделано при помощи радиоиммунологического анализа (РИА) — **метода количественного определения биологически активных веществ в биологических жидкостях, основанного на конкурентном связывании искомым стабильных и аналогичных им меченных радионуклидом веществ со специфическими связывающими системами, с последующей детекцией**. Классические иммунологические методы того времени были недостаточно развиты и требовали видимой для глаза реакции (осадок, агглютинация) для обнаружения антител, которые, как предполагали Ялоу и Берсон, были в такой низкой концентрации в сыворотке крови, что не выпадали в осадок [15]. Впервые со времен работы первых пионеров эндокринологии, таких как Клод Бернар и Оскар Минковский, количество гормона в крови можно было измерить — с точностью и специфичностью.

Однако идея, что инсулин может вызывать выработку антител, была неприемлема для иммунологов середины 1950-х годов. Поэтому оригинальная статья, описывающая результаты данного исследования, была отклонена Journal of Clinical Investigation, о чем Ялоу неоднократно рассказывала впоследствии на многих выступлениях, демонстрируя репродукцию письма с отказом [14].

Разработка РИА инсулина привела к созданию аналогичных методов определения концентрации белков и пептидов, а также очень широкого спектра других биологических молекул, например лекарств, стероидов, циклических аденозинмонофосфатов и вирусов. Высокие чувствительность и специфичность метода позволяют его использовать даже в сложных биологических жидкостях [14].

Ялоу твердо считала, что их открытие должно быть доступным. Она не запатентовала метод РИА, несмотря на огромный коммерческий потенциал. В течение следующих 20 лет Ялоу и Берсон совместно со многим учеными со всего мира разрабатывали методы РИА гормона роста человека, адренокортикотропного, паратиреоидного гормонов, гастрина и многих других веществ [16]. Как правило, каждый новый анализ добавлял новые биологические идеи и новые инструменты для лечения заболеваний человека. Среди индивидуальных анализов наибольший эффект на благосостояние человека, вероятно,

был получен от использования РИА для обнаружения вирусов, в частности гепатита В и ВИЧ [17]. В дополнение к их важной роли в диагностике тесты минимизировали возможность заражения опасными для жизни инфекциями, передаваемыми при гемотрансфузиях. Но в то время ни слушатели в мае 1960 г., ни читатели в июле того же года не могли себе представить масштабы этой революции не только в эндокринологии, но и во всей биологии и медицине [16].

После смерти Берсона в 1972 г. Розалин продолжила их общее дело. До получения Нобелевской премии она опубликовала множество важнейших работ о строении и функциях большого числа гормонов.

Спустя 5 лет, в 1977 г., Нобелевский комитет присудил доктору Розалин Ялоу половину Нобелевской премии по физиологии и медицине за развитие радиоиммунологических методов определения пептидных гормонов, а другая половина была разделена между французским ученым Роже Гийменом и польским ученым Эндрю Виктором Шалли за открытия, связанные с секрецией пептидных гормонов мозга. К сожалению, Берсон не получил данную награду, так как премия не присуждается посмертно. В своей нобелевской речи Ялоу отметила важность связей между поколениями: *«Мы завещаем вам, следующему поколению, наши знания, но также и наши проблемы. Пока мы еще живы, давайте объединим руки, сердца и умы, чтобы вместе работать над их решением, чтобы ваш мир был лучше, чем наш, а мир ваших детей — еще лучше»*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытие инсулина – величайший прорыв XX в. в лечении больных СД. Получение инсулина, открытие его структуры, использование РИА для изучения метаболизма эндогенного инсулина — эти работы внесли неоценимый вклад в развитие не только диабетологии, но и других разделов медицины. Благодаря им врачи по всему миру помогают тысячам людей в ежедневной борьбе с СД. Тем не менее наука не стоит на месте, и мы верим, что поколение молодых ученых, которые получили от старших коллег столь весомый багаж знаний, способны совершить новые прорывы во благо человечества.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансовых средств.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов. Магеррамова С.Т., Одарченко А.С. — поиск и обзор литературы, дизайн работы, написание и редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К. — редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов; Шестакова М.В. — концепция и дизайн работы, редактирование текста рукописи, финальный анализ результатов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bliss M. The Discovery of Insulin: Special Centenary Edition. University of Toronto Press; 2021.
2. Ssobolew L.W. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. *Archiv f. pathol. Anat.* 1902;168:91-128. <https://doi.org/10.1007/BF01942304>
3. Hegele RA, Maltman GM. Insulin's centenary: the birth of an idea. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):971-977. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30337-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30337-5)
4. Маклеод, Джон. В: Википедия [Интернет]. 2022 [цитируется по 19 декабрь 2022 г.]. Доступно по: https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D0%B0%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D0%B4_%D0%94%D0%B6%D0%BE%D0%BD&oldid=123995917
5. Wright JR Jr. Almost famous: E. Clark Noble, the common thread in the discovery of insulin and vinblastine. *CMAJ.* 2002;167(12):1391-1396.
6. Bliss M. Banting: A Biography. University of Toronto Press; 1992.
7. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923 [Интернет]. NobelPrize.org. [цитируется по 18 декабря 2022 г.]. Доступно по: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/biographical/>
8. Sanger F, Tuppy H. The amino-acid sequence in the phenylalanyl chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. *Biochem J.* 1951;49(4):463-481. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0490463>
9. Sanger F. Sequences, sequences, and sequences. *Annu Rev Biochem.* 1988;57:1-28. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.57.070188.000245>
10. Sanger F, Thompson EO. The amino-acid sequence in the glycol chain of insulin. II. The investigation of peptides from enzymic hydrolysates. *Biochem J.* 1953;53(3):366-374. doi: <https://doi.org/10.1042/bj0530366>
11. Bauman WA, Langhoff E. Rosalyn Sussman Yalow: Bronx gal who made great. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1237:1-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06214.x>
12. Glick S. Rosalyn Sussman Yalow (1921-2011). *Nature.* 2011;474(7353):580. Published 2011 Jun 29. doi: <https://doi.org/10.1038/474580a>
13. Tan SY, Bracha A. Rosalyn Yalow (1921-2011): Madame Curie from the Bronx. *Singapore Med J.* 2019;60(7):337-338. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2019073>
14. Yalow RS. Radioimmunoassay: a probe for the fine structure of biologic systems. *Science.* 1978;200(4347):1236-1245. doi: <https://doi.org/10.1126/science.208142>
15. Kyle RA, Shampo MA. Rosalyn Yalow — pioneer in nuclear medicine. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):4. doi: <https://doi.org/10.4065/77.1.4>
16. Roth J. A tribute to Rosalyn S. Yalow [published online ahead of print, 2011 Jul 1]. *J Clin Invest.* 2011;121(8):2949-2951. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI59319>
17. Walsh JH, Yalow RS, Berson SA. Radioimmunoassay of Australia antigen. *Vox Sang.* 1970;19(3):217-224. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1970.tb01515.x>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Одарченко Арина Сергеевна**, клинический ординатор [Arina S. Odarchenko, MD, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1044-142X>; Researcher ID: AGZ-4253-2022; e-mail: arina.odarchenko@yandex.ru

Магеррамова Сара Тофиковна, клинический ординатор [Sara T. Magerramova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8860-8509>; eLibrary SPIN: 6694-2647; e-mail: sara.magerramova@mail.ru

Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али, клинический ординатор [Yasmin A. El-Taravi, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4218-4456>; Researcher ID: GNW-6289-2022; Scopus Author ID: 57222549640; eLibrary SPIN: 5838-3273; e-mail: yasmin.el-taravi@bk.ru

Эрикенова Диана Кемаловна, клинический ординатор [Diana K. Erikenova, MD, clinical resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9396-5017>; e-mail: diana.erikeno@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Medical Science]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; Researcher ID: D-9123-2012; Scopus Author ID: 7004195530; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Магеррамова С.Т., Одарченко А.С., Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К., Шестакова М.В. К 100-летию Нобелевской премии За открытие инсулина // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 203-210. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13012>

TO CITE THIS ARTICLE:

Magerramova ST, Odarchenko AS, El-Taravi YA, Erikenova DK, Shestakova MV. On the 100th anniversary of the Nobel prize For the discovery of insulin. *Diabetes Mellitus.* 2023;26(2):203-210. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13012>