

Работы академика Н.П. Кравкова в области эндокринологии (к 150-летию со дня рождения Н.П. Кравкова)

Узбекова Д.Г.

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань

В статье описаны работы выдающегося отечественного фармаколога, академика Н.П. Кравкова (1865–1924), посвященные изучению деятельности желез внутренней секреции. В лаборатории Н.П. Кравкова в опытах на кроликах и собаках был разработан способ изоляции поджелудочной железы и получения перфузата путем пропускания раствора Рингера–Локка через сосуды изолированной железы. В перфузате было обнаружено вещество, понижающее уровень глюкозы в крови, а в большой дозе — гипогликемическую кому у здоровых животных. Это вещество Н.П. Кравков назвал панкреотоксином. В экспериментах учеников Н.П. Кравкова было показано, что у изолированного сердца животных в обычном состоянии панкреотоксин замедляет ритм и уменьшает амплитуду сокращений, тогда как при утомлении сердца выше некоторого порогового уровня эффект оказывался противоположным.

В исследованиях на сосудах изолированного уха кроликов и изолированных глазах лягушек был обнаружен антагонизм между панкреотоксином и адреналином: панкреотоксин ослаблял сосудосуживающее действие адреналина и уменьшал влияние последнего на величину зрачка.

Было показано, что перфузат, содержащий панкреотоксин, при пропускании через надпочечник усиливает выделение из него адреналина.

Позднее панкреотоксин был получен в сухом виде и использовался для приготовления препарата, назначаемого в клинике для лечения больных сахарным диабетом (СД). По своим свойствам панкреотоксин оказался тем же инсулином. Следует отметить, что сведения о получении инсулина из поджелудочной железы канадцами Ф. Бантингом и Ч. Бестом поступили в Россию после того, как изучение панкреотоксина, выделенного из изолированной поджелудочной железы в лаборатории Н.П. Кравкова, было закончено. Следовательно, Н.П. Кравков и зарубежные ученые открыли этот гормон независимо друг от друга.

В опытах на изолированных надпочечниках крупного рогатого скота Н.П. Кравковым и его учениками был получен перфузат, содержащий адреналиноподобное вещество, продуцируемое в мозговом слое надпочечников, и мускариноподобное — в корковом слое железы.

Работы Н.П. Кравкова и его учеников, посвященные изучению физиологии, патологии и фармакологии желез внутренней секреции, выполненные в начале XX в., имели большое значение для развития отечественной эндокринологии.

Ключевые слова: Н.П. Кравков; поджелудочная железа; панкреотоксин; инсулин; надпочечник; адреналин; экспериментальные животные; метод изолированных органов

The works of professor N.P. Kravkov in the area of endocrinology

Uzbekova D.G.

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

This article describes the academic works of the N.P. Kravkov (1865–1924), a prominent Russian pharmacologist, on the study of the endocrine glands.

In N.P. Kravkov's laboratory, via experiments on rabbits and dogs, a method of isolating the pancreas and extracting its perfusate was developed based on passing Ringer–Locke's solution through the vessels of the isolated gland. It was discovered that the perfusate contains a substance that reduces the level of glucose in the blood of healthy animals and, in large doses, causes hypoglycaemic coma. N.P. Kravkov called this substance pancreotoxin.

The experiments of N.P. Kravkov's followers on the isolated hearts of animals showed that, for a heart in the normal condition, pancreotoxin decelerates the heartbeat and reduces the amplitude of contractions, whereas for the heart tired above a certain threshold, the opposite effect is observed.

The study of the blood vessels in isolated ears of rabbits and the eyes of frogs revealed antagonism between pancreotoxin and adrenalin: pancreotoxin weakens the vasoconstrictive effect of adrenalin and reduces its influence on the size of the pupil in frogs. It was also shown that passing the perfusate containing pancreotoxin through the adrenal gland increases the secretion of adrenalin.

Later, pancreotoxin was obtained in the dried form and used to prepare a drug prescribed to patients with diabetes in hospitals.

From its properties, pancreotoxin turned out to be insulin. It should be noted that the news that insulin had been isolated from the pancreas by the Canadian researchers F. Banting and C. Best reached Russia only after the researchers in N.P. Kravkov's laboratory

had extracted and studied pancreotoxin from isolated pancreases. Thus, N.P. Kravkov and foreign researchers discovered this hormone independently.

In experiments on the isolated adrenal glands of cattle, N.P. Kravkov and his collaborators obtained the perfusate containing an adrenalin-like substance produced in the medulla of the adrenal gland and a muscarine-like substance produced by the suprarenal cortex. The research by N.P. Kravkov and his followers on the physiology, pathology and pharmacology of the glands of internal secretion at the beginning of the 20th century has proved to be of great importance for the development of endocrinology in Russia.

Keywords: N.P. Kravkov; pancreas; pancreotoxin; insulin; adrenal gland; adrenaline; experimental animals; method of isolating organs

DOI: 10.14341/DM6899

В 2015 г. исполняется 150 лет со дня рождения академика Николая Павловича Кравкова (1865–1924). Он вошел в историю отечественной науки как выдающийся естествоиспытатель, талантливый экспериментатор, автор ряда фундаментальных открытий, обогативших русскую и мировую науку. С именем Н.П. Кравкова связано зарождение чрезвычайно важного и относительно мало изученного направления в медицине — отечественной эндокринологии.

Н.П. Кравков родился 24 февраля (8 марта) 1865 г. в Рязани. После окончания Рязанской гимназии Н.П. Кравков поступил на физико-математический факультет Петербургского университета. На пятом курсе

Николай Павлович начал свою научную работу в физиологической лаборатории профессора И.М. Сеченова. В этой лаборатории Н.П. Кравков стал овладевать экспериментальным мастерством, использовать самые разнообразные методики проведения опытов, здесь зарождалось стремление к широкому обобщению полученных результатов.

После окончания университета Н.П. Кравков продолжил свое образование в Императорской Военно-медицинской академии (ВМА), где получил возможность заниматься научной работой по изучению роли углеводов в патологии человека под руководством крупного ученого, профессора В.В. Пашутина [1].

Свои исследования Н.П. Кравков начал с изучения содержания углеводов в растениях и тканях организма животных. В 1889 г. он опубликовал в центральном журнале «Врач» свою студенческую работу «К вопросу о распространенности углеводов в животном организме» [2]. Через год в том же журнале вышла в свет следующая статья молодого ученого «Об источниках сахара в теле при сахарном мочеизнурении» [3]. «Хотя сахар могут продуцировать у диабетика все органы, — писал Н.П. Кравков, — но особое значение в этом отношении имеет печень. Сахар образуется в органах из гликогена, который при диабете может быть обнаружен там, где в нормальных условиях он отсутствует... Сахар в организме диабетиков не потребляется их тканями, тогда как свободно утилизируется нормальным организмом». Эта работа, выполненная Н.П. Кравковым в конце XIX в., значительно расширила представление о патогенезе сахарного диабета (СД).

В 1893 г. Н.П. Кравков окончил ВМА с отличием, через два года защитил докторскую диссертацию, в течение двух последующих лет совершенствовался в лучших университетах Европы.

В 1899 г. Николай Павлович был назначен профессором кафедры фармакологии ВМА и до конца своих дней, в течение 25 лет, был бессменным ее руководителем.

В первые годы заведования кафедрой фармакологии Н.П. Кравков продолжал свои исследования в области физиологии и патологии углеводного обмена. Он изучал особый вид сахара — пентозу и связанное с ней патологическое состояние — пентозурию. Ученый открыл наличие пентозы не только в печени, где, в основном, образуется этот сахар, но и в других органах, в частности, в мышцах. Применяя химические методы исследования, Николай



Рис. 1. Кравков Николай Павлович.

Павлович показал, что пентоза образуется из белковых веществ и гликогена и может быть обнаружена у больных СД [4].

Спустя 20 лет после первых работ по изучению углеводного обмена в организме животных и человека Н.П. Кравков, будучи автором многих фундаментальных открытий в области медицины, посвятил свои исследования физиологии, патологии и фармакологии эндокринных желез. К этой работе он привлек своих талантливых учеников: В.В. Закусова, Г.Л. Шкаверу, М.П. Николаева, А.И. Кузнецова, Б.С. Сентюрина, которые впоследствии стали профессорами и академиками.

Работы с эндокринными железами проводились с применением метода изолированных органов животных, разработанного Н.П. Кравковым применительно к своим исследованиям. Ученый считал, что поскольку ткани изолированных органов, питаемые солевым раствором Рингера-Локка, продолжают некоторое время свойственную им жизнедеятельность, то следует ожидать, что и ткани желез внутренней секреции, поставленные в подобные условия, также будут продолжать свойственную им жизнедеятельность, то есть продуцировать гормоны. Они, в свою очередь, будут при этом поступать не в общий круг кровообращения, а в питательную жидкость, пропускаемую через сосуды изолированного органа.

В лаборатории ученого были выполнены опыты с перфузией различных желез: надпочечника, яичника, щитовидной и поджелудочной желез. При исследовании биологической активности перфузатов была установлена специфическая активность их инкрета.

Наиболее показательными были исследования Н.П. Кравкова и его учеников при изучении перфузатов поджелудочной железы и надпочечников.

Важное открытие было сделано Н.П. Кравковым с помощью разработанного способа изоляции поджелудочной железы и изучения физиологических свойств ее инкрета. В перфузате было обнаружено вещество, понижающее уровень глюкозы в крови и вызывающее в больших дозах весь симптомокомплекс гипогликемической комы у животных. Н.П. Кравков назвал это вещество панкреотоксином.

Всесторонние исследования панкреотоксина были проведены учениками Н.П. Кравкова и обобщены в статье А.И. Кузнецова «О внутренней секреции поджелудочной железы» (1924) [5]. В этой статье А.И. Кузнецов писал: «...многолетний опыт лаборатории Н.П. Кравкова показал, что изолированные органы могут сохранять свои функции довольно продолжительное время после изоляции их из организма; продукты жизнедеятельности эндокринных желез можно изучать, как обычные фармакологические вещества. Рингера–Локк’овскую жидкость, прошедшую через сосуды рапсгеас, мы называли панкреатической жидкостью, а содержащемуся в ней действующему началу Кравковым было дано название «панкреотоксин». В экспериментах было показано, что у изолированного сердца животных в обычном состоянии панкреотоксин замедлял ритм и уменьшал

амплитуду сокращений, тогда как при утомлении сердца выше некоторого порогового уровня эффект оказывался противоположным.

В опытах на здоровых кроликах и собаках наблюдалось усиление поглощения сахара изолированным сердцем под влиянием панкреотоксина.

В исследованиях на сосудах изолированного уха кроликов и изолированных глазах лягушек был обнаружен антагонизм между панкреотоксином и адреналином: панкреотоксин ослаблял сосудосуживающее действие адреналина и уменьшал влияние последнего на величину зрачка.

Было установлено усиление выделения адреналина из надпочечника при пропускании через него перфузата, содержащего панкреотоксин.

В конце статьи А.И. Кузнецов подводит итог работы с перфузатом поджелудочной железы: «Панкреотоксин скорее можно рассматривать как настоящий внутренний секрет рапсгеас, чем различные экстракты, содержащие кроме этого секрета, белки или так называемые “perfusat’ы”, с которыми работал целый ряд авторов. Благодаря методу изоляции, мы можем отдельно изучать внутреннюю и внешнюю секрецию рапсгеас, между тем, методы других авторов этих преимуществ не имеют. У нас же оба эти секрета выделяются своими естественными путями».

В лаборатории Н.П. Кравкова проводились опыты с перфузатом поджелудочной железы, в котором панкреотоксин находился в разведенном виде. Возник вопрос о получении его в сухом состоянии и более концентрированной форме. И такой препарат был получен. Он обладал сильным гипогликемическим эффектом, а в больших дозах наступали токсические явления у кролика: одышка, судороги, кома и полное исчезновение глюкозы в крови.

Первые сообщения Н.П. Кравкова о свойствах «панкреатической жидкости» сразу привлекли внимание клиницистов. По просьбе врачей клиник Ленинграда было получено согласие Н.П. Кравкова на применение панкреотоксина для лечения больных СД [6]. На этикетке поступавшего в аптеки препарата была надпись: «Приготовлено по методу профессора Кравкова».

По своим свойствам панкреотоксин оказался тем же инсулином. Следует отметить, что сведения о получении инсулина из поджелудочной железы канадцами Ф. Бантингом и Ч. Бестом поступили в Россию после того, как изучение панкреотоксина, выделенного из изолированной поджелудочной железы в лаборатории Н.П. Кравкова, было закончено. Следовательно, Н.П. Кравков и зарубежные ученые открыли этот гормон независимо друг от друга.

После смерти Николая Павловича к его вдове приезжал главный ветеринарный врач СССР и рекомендовал ей запатентовать выпускаемый препарат для лечения СД, предложенный Н.П. Кравковым. Однако бюрократические препоны помешали осуществить этот важный шаг.

Н.П. Кравковым и его учениками проводились исследования физиологии и фармакологии надпочечни-

ков. Для опытов использовали надпочечники крупного рогатого скота. При анализе жидкости (перфузата), пропущенной через надпочечник, было обнаружено наличие двух веществ: адреналиноподобного, продуцируемого в мозговом слое надпочечника, и мускариноподобного — в корковом слое железы.

Опыты показали, что в перфузате надпочечника сохранился не только имеющийся в железе адреналин, но также и вновь синтезированный, то есть в процессе пропускания жидкости через изолированный надпочечник железа продолжала функционировать.

В работах учеников Н.П. Кравкова Г.Л. Шкаверы и А.И. Кузнецова было установлено усиление выделения адреналина из надпочечников под влиянием кофеина, физостигмина, стрихнина, а также некоторых микроорганизмов: стрептококков, стафилококков, дифтерийной палочки, бацилл столбняка [7]. Эти же исследователи обнаружили высокую чувствительность хромаффинной ткани надпочечника к никотину. В дальнейшем было доказано подобное действие никотина не только на изолированный надпочечник, но и на весь организм в целом. Значение этих свойств никотина оценено современными клиницистами: повышение выделения адреналина надпочечниками у курильщиков является одним из факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Н.П. Кравков считал, что перфузат изолированного надпочечника, содержащий адреналин, является более натуральным веществом, чем применяемый в те годы препарат адреналина, приготовленный из ткани надпочечников методом экстракции. В лаборатории Н.П. Кравкова начали готовить стерильный раствор из перфузата надпочечника для лечения заболеваний, где было показано введение адреналина. После смерти ученого во многих городах России начали выпускать раствор адреналина в ампулах «по методу Кравкова». Работы Н.П. Кравкова по изучению физиологии и фармакологии эндокринных желез получили широкую известность среди медицинской общественности.

В своих воспоминаниях видный биолог, основатель Московской школы генетиков Н.К. Кольцов, друг Н.П. Кравкова, писал: «Незадолго перед смертью Николай Павлович приезжал в Москву по приглашению Дома ученых, чтобы рассказать о своих последних достижениях. Он выступал 4 дня подряд, все аудитории были переполнены, молодежь буквально ломилась в дверь. Прения затягивались на несколько часов» [8].

11 марта 1924 года, за месяц до своей кончины, Н.П. Кравков выступил с докладом «Наши пути и достижения в области эндокринологии» на обществе терапевтов в Ленинграде. Николай Павлович подробно изложил результаты опытов с эндокринными железами, выполненных в его лаборатории, и закончил речь словами: «Нужно же, наконец, дать себе ясный отчет о том, что же собой представляют органы внутренней секреции». Профессор М.П. Николаев, присутствовавший на докладе своего учителя Н.П. Кравкова, писал: «К со-

жалению, этот доклад не был написан автором, не было и стенограммы заседания, хотя на нем присутствовали около 1500 врачей Ленинграда» [9].

Работы Н.П. Кравкова в области эндокринологии получили высокую оценку крупнейшего специалиста в этой области профессора В.А. Оппеля. После смерти Н.П. Кравкова он писал: «Н.П. Кравков шел в эндокринологию своим самостоятельным путем. Техника его исследований была поистине блестящей. Выводы из его исследований в высшей степени интересны и сразу должны были быть сопоставлены с данными клиники. Работы лаборатории профессора Н.П. Кравкова по эндокринологии имеют огромное значение, как теоретическое, так и практическое. Его “эндотоксины” сразу могли быть применены и в клинике, и в эксперименте, и давали соответствующий эффект» [10].

5 мая 1924 г. академик И.П. Павлов в своей лекции студентам ВМА рассказал о последних работах академика Н.П. Кравкова: «Железы внутренней секреции — это такие органы, которые вырабатываемые ими продукты выделяют прямо во внутренние соки организма — в лимфу и в кровь. В то время как раньше эти продукты старались извлечь из органов или получить из всей крови, Кравков впервые внес очень плодотворную догадку — получить эти продукты прямо из той жидкости, которая пропускается через сосуды изолированного органа. Так что это один из чрезвычайно целесообразных приемов уловить эти вещества, которые имеют грандиозное влияние на животный организм. Очевидно, благодаря этому предложенному Николаем Павловичем приему, весь предмет вступит в новую плодотворную фазу своего развития» [11].

Слова великого физиолога оказались пророческими. Предложенный Кравковым метод получения эндокринных препаратов для клинической практики в дальнейшем успешно совершенствовался. Развитие этого метода привело к созданию современной биотехнологии, т.е. использованию продуктов животного происхождения для получения биологически активных веществ. На основе биотехнологии удалось создать новое поколение лекарственных средств. Так были получены инсулин человека, гормон роста, эритропоэтин и другие.

Этим не ограничиваются те возможности, которые дает метод Кравкова современной эндокринологии. Он с успехом может быть использован для изучения механизма прямого действия фармакологических агентов на функции эндокринных желез.

Подытожить значение исследований Н.П. Кравкова в области эндокринологии можно словами академика С.В. Аничкова из доклада, посвященного 100-летию со дня рождения ученого: «Для проникновения в суть процессов, происходящих в самих эндокринных железах при прямом воздействии на них фармакологических агентов, необходимо к методам синтетическим присоединить методы аналитические, одним из которых является метод Н.П. Кравкова».

Список литературы

1. Узбекова Д.Г. Кравковы: два поколения ученых из Рязани. – М.: Вече; 2014. [Uzbekova DG. Kravkovy: two generations of scientists from Ryazan. Moscow: Veche; 2014. (In Russ)].
2. Кравков Н.П. К вопросу о распространенности углеводов в животном организме. // Врач. – 1889. – №29. – С.632–639. [Kravkov NP. To the question about the prevalence of carbohydrates in the animal organism. Vrach. 1889;(29):632-639. (In Russ)].
3. Кравков Н.П. Об источниках сахара в теле при сахарном мочеизнурении. // Врач. – 1890. – №47 – С.1068–1071. [Kravkov NP. About the sources of sugar in the body in diabetes. Vrach. 1890;(47):1068-1071. (In Russ)].
4. Кравков Н.П. О пентозах в животном организме и о происхождении пентозурии. // Врач. 1901. – №31 – С.26–27. [Kravkov NP. The pentose in the animal organism and the origins of pentosuria. Vrach. 1901;(31):26-27. (In Russ)].
5. Кузнецов А.И. О внутренней секреции поджелудочной железы. // Врачебное дело. – 1924. – №20–23 – С.764–782. [Kuznetsov AI. On the internal secretion of the pancreas. Vrachebnoe delo. 1924;(20-23):764-782. (In Russ)].
6. Овчинникова А.К. Кравков Н.П. – М.: Медицина; 1969. [Ovchinnikova AK. Kravkov N.P. Moscow: Medicine; 1969. (In Russ)].
7. Шкавера Г.Л., Кузнецов А.И. Опыты на изолированных надпочечниках. // Врачебное дело. – 1923. – №18–20. С.666–669. [Shkavera GL, Kuznetsov AI. Experiments on isolated adrenal glands. Vrachebnoe delo. 1923;(18-20):666-669. (In Russ)].
8. Кольцов Н.К. Блестящие достижения русской науки. // Правда. 8 Июня, 1924. [Koltsov NK. Brilliant achievements of Russian science. Pravda. 1924 June 8 (In Russ)].
9. Николаев М.П. Академик Кравков Н.П. и его школа. // Фармакология и токсикология. – 1939. – Т. 2. – №5 – С.5–20. [Nikolaev MP. Academician Kravkov NP and his school. Pharmacology and toxicology. 1939;2(5):5-20. (In Russ)].
10. Кузнецов А.И. Кравков. – М.: Медгиз; 1948. [Kuznetsov AI. Kravkov. Moscow: Medgiz; 1948. (In Russ)].
11. Арбузов С.Я. Николай Павлович Кравков. – Л.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 1965. [Arbuzov SY. Nikolay Pavlovich Kravkov. Leningrad: the Military medical Academy n.a. S.M. Kirov; 1965. (In Russ)].

Узбекова Динора Галиевна

д.м.н., проф. кафедры фармакологии с курсом фармации факультета последипломного образования, ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация
E-mail: p34-66@yandex.ru