

Леонид Васильевич Соболев – первый российский диабетолог, или История незамеченного открытия

В.В. Салухов^{✉1}, Ю.Ш. Халимов², С.Б. Шустов¹, А.Е. Коровин^{1,3}, Л.П. Чурилов³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Леонид Васильевич Соболев – выдающийся патолог, имя которого, безусловно, должно занимать почетное место в плеяде великих ученых России. Однако имя оказалось незаслуженно забытым, а значение работ недооцененным. Этот русский ученый совершил важнейшее открытие – экспериментально доказал, что именно островки Лангерганса в поджелудочной железе секретируют некий гуморальный регулятор, «фактор X», дефицит которого приводит к развитию сахарного диабета. Этот загадочный островковый фактор в 1921 г. из поджелудочной железы собак будет выделен будущим нобелевским лауреатом Фредериком Г. Бантингом и войдет в медицину под названием инсулин. При этом есть все основания полагать, что открытие Ф. Г. Бантинга, повторившего серию экспериментов Леонида Васильевича Соболева, по сути, вторично, что и станет предметом исследования в публикации.

Ключевые слова: Леонид Васильевич Соболев, островки Лангерганса, поджелудочная железа, сахарный диабет, инсулин, Фредерик Г. Бантинг
Для цитирования: Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Коровин А.Е., Чурилов Л.П. Леонид Васильевич Соболев – первый российский диабетолог, или История незамеченного открытия. Терапевтический архив. 2023;95(10):896–902.

DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202436

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

HISTORY OF MEDICINE

Leonid Vasilyevich Sobolev: the first Russian diabetologist, or the History of an unnoticed discovery

Vladimir V. Salukhov^{✉1}, Iurii Sh. Khalimov², Sergey B. Shustov¹, Aleksandr E. Korovin^{1,3}, Leonid P. Churilov³

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Leonid Vasilyevich Sobolev is an outstanding pathologist, whose name definitely should occupy an honorable place in the galaxy of great scientists of Russia. However, his name was undeservedly forgotten, and the role of his work was underestimated. This Russian scientist made the most important discovery: he proved in an experiment that it is the islets of Langerhans in the pancreas that secrete a humoral regulator, "factor X", the deficiency of which leads to diabetes mellitus. This mysterious islet factor will be isolated from the pancreas of dogs in 1921 by the future Nobel laureate Frederick G. Banting and will become part of the medicine as insulin. However, there is every reason to believe that the discovery of F. G. Banting, who repeated a series of experiments by Leonid Vasilyevich Sobolev, is, in fact, secondary, which is the research subject in this paper.

Keywords: Leonid Vasilyevich Sobolev, islets of Langerhans, pancreas, diabetes mellitus, insulin, Frederick G. Banting

For citation: Salukhov VV, Khalimov IuSh, Shustov SB, Korovin AE, Churilov LP. Leonid Vasilyevich Sobolev: the first Russian diabetologist, or the History of an unnoticed discovery. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):896–902. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202436

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф., нач. Первой каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

[✉]Vladimir V. Salukhov. E-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-7755-7275

Iurii Sh. Khalimov. ORCID: 0000-0002-7755-7275

Шустов Сергей Борисович – д-р мед. наук, проф., проф. Первой каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-9075-8274

Sergey B. Shustov. ORCID: 0000-0002-9075-8274

Коровин Александр Евгеньевич – д-р мед. наук, доц., преподаватель Первой каф. и клиники (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», проф. каф. патологии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-5507-6975

Aleksandr E. Korovin. ORCID: 0000-0001-5507-6975

Чурилов Леонид Павлович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. патологии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-6359-0026

Leonid P. Churilov. ORCID: 0000-0001-6359-0026

Леонид Васильевич Соболев родился 27 февраля 1876 г. в российской глубинке, в старинном городке Трубчевске Орловской губернии в семье полицейского офицера (помощника исправника в уездном полицейском управлении). Вскоре после его рождения мать умерла. Подросшего мальчика отдали на воспитание родственникам в городок Карачев, где он начал обучение в Карачевской прогимназии, позже продолжил образование в гимназии Новгород-Северского Черниговской губернии.

После окончания гимназии сын старшего офицера полиции выбрал военно-медицинскую стезю и отправился в столицу. В дальнейшем научная и преподавательская деятельность Леонида Васильевича будет связана с Санкт-Петербургом и Императорской Военно-медицинской академией (ИВМА), куда он поступил в 1893 г. (рис. 1).

Из «Curriculum vitae» – справки об авторе диссертации, мы знаем, что «с 1896 г. Л.В. Соболев занимался нормальной гистологией и, главным образом, патологической анатомией под руководством профессора К.Н. Виноградова. В 1897 г. Л.В. Соболев окончил курс академии со званием "лекаря с отличием" и по конкурсу был оставлен на 3 года при академии для усовершенствования в избранной специальности – патологической анатомии. В 1897 г. за представление конференции академии сочинения: «К вопросу о ретенционных слизистых кистах толстых кишок» был удостоен премии им. профессора Т. Иллинского. Экзамены на степень доктора медицины сдал в 1899/1900 учебном году» [1].

Здесь необходимо подчеркнуть, что Л.В. Соболев в начале адъюнктуры «из практических соображений» занимался еще и в терапевтической клинике профессора В.Н. Сиротинина¹. И это имеет существенное значение в становлении Л.В. Соболева, поскольку вся его постдипломная клиническая подготовка исчерпывалась двухмесячным сроком, ибо он «оставил занятия в клинике, найдя такое совмещение для себя непосильным, и посвятил себя теоретической специальности».

В 1901 г. 25-летний адъюнкт Соболев блестяще защитил диссертацию на степень доктора медицины «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях» [1].

Получив степень доктора медицины, Л.В. Соболев отправляется в двухлетнюю зарубежную командировку. В период стажировки Соболев знакомится с устройством патологических институтов Лейпцига и Берлина, в отчете Конференции академии (Ученый совет академии) он описывает полученный опыт работы и технические новинки, связанные с микроскопией, фотографией, рентгеном, лабораторным делом.

По возвращении на родину в марте 1903 г. Леонид Васильевич в 1904 г. назначен прозектором кафедры патологической анатомии ИВМА, а затем и приват-доцентом (эта должность была внештатной и не подразумевала регулярного жалования). Л.В. Соболев работал по прозекторской части до 1912 г., а преподавал до 1914 г. К этому времени им опубликовано более 25 научных трудов, из которых тематика почти 1/2 публикаций связана с поджелудочной железой (рис. 2).

Однако не только своим блестящим исследованием эндокринной функции поджелудочной железы и патоморфологии сахарного диабета вошел в историю Л.В. Соболев. Именно Леонид Васильевич содействовал появлению в ИВМА замечательного научного дуэта двух молодых ученых – Николая Николаевича Аничкова и Семена Сергеевича Халатова, осуществивших прорыв в разработке

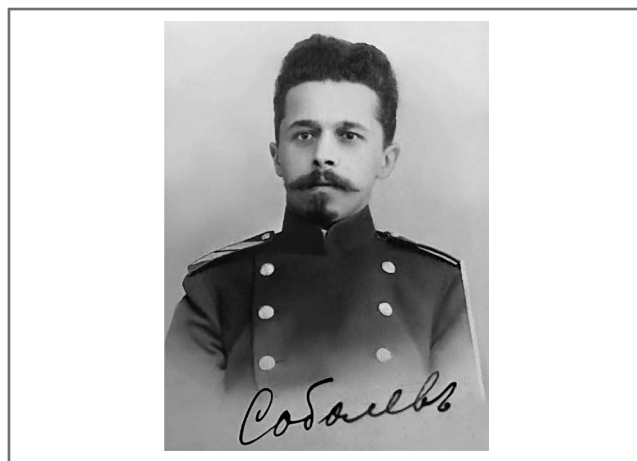


Рис. 1. Леонид Соболев – студент ИВМА (из фондов музея ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», публикуется впервые).

Fig. 1. Leonid Sobolev as a student of the Imperial Military Medical Academy (from the funds of the Museum of the Kirov Military Medical Academy, published for the first time).



Рис. 2. Доктор Леонид Васильевич Соболев, 1912 г. (из фондов музея ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова», публикуется впервые).

Fig. 2. Dr. Leonid Vasilevich Sobolev, 1912 (from the funds of the Museum of the Kirov Military Medical Academy, published for the first time).

проблемы атеросклероза и создавших первую в мире экспериментальную холестериновую модель атеросклероза на кроликах. Согласно протоколам заседаний Конференции с 1907 г. именно приват-доцент Л.В. Соболев осуществлял методическую и теоретическую поддержку данного направления и идейно развивал его [2]. Однако проявившиеся уже в заграничной командировке первые симптомы неизлечимого и тяжелого недуга – рассеянного склероза – заставили великого ученого уже в 38-летнем возрасте написать прошение об отставке в связи с болезнью, которое удовлетворяется, как нам удалось установить, с одновременным пожалованием чина статского советника (весьма высокое звание по Табели о рангах Российской империи, между армейским полковником и генералом).

¹Сейчас Первая кафедра и клиника (терапии усовершенствования врачей) им. акад. Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова».

Скончался Леонид Соболев в 1921 г. в обезлюдившем от разрухи и голода Петрограде.

Обратимся к труду, который увековечил имя Л.В. Соболева в истории, – к его диссертации «К морфологии поджелудочной железы при перевязке ее протока, при диабете и некоторых других условиях» (рис. 3) [1].

Важно отметить, что к началу исследования Йозеф фон Меринг и Оскар Минковский (при решающей роли последнего) в 1889 г. уже установили связь между поджелудочной железой и сахарным диабетом (опыты по удалению железы у собаки вызывали резко выраженный сахарный диабет, а пересадка части поджелудочной железы собаки под брюшину нивелировала эту симптоматику). Однако оставалось неясным, какой механизм определяет это явление, ведь с поджелудочной железой связывали прежде всего функции пищеварения. Именно эту проблему и предстояло решить Л.В. Соболеву.

В экспериментальной части ученый формулирует основную научную гипотезу: «Применяя перевязку протока поджелудочной железы, я должен был бы ожидать атрофии ее пищеварительного аппарата, островки же Langerhans'a, если только они представляют собою отличные от пищеварительного аппарата и анатомически, и функционально элементы, должны уцелеть» [1].

Смелое предположение подтвердилось экспериментально. И это стало важнейшим практическим решением проблемы, которая казалась непреодолимой, поскольку никогда прежде экспериментаторы не сталкивались с существованием в одном органе двух дискретных функций – эндокринной и экзокринной. Действительно, если взять обычную поджелудочную железу, то из ее ткани трудно выделить инсулин в чистом виде, поскольку инсулин является белковым соединением, которое в гомогенате железы разрушается пищеварительными ферментами экзокринной части. Но перевязка ее выводного (панкреатического, или вирсунгова) протока, предложенная Л.В. Соболевым, ведет к атрофии экзокринной части поджелудочной железы, а последующее снижение протеазной активности панкреатического секрета позволяет легче выделить необходимый гуморальный фактор.

Итак, Леонид Соболев выполнил операцию, в результате которой из атрофированной железы животного уже можно было извлечь «фактор X». Необходимо отметить, что молодой ученый применил сложную технику хронического (длительного) эксперимента, подразумевавшую высокий уровень хирургической подготовки. Столь уверенные навыки в экспериментальной хирургии связаны, видимо, с тем, что его обучал признанный мэтр – великий физиолог Иван Петрович Павлов (1849–1936), на что Леонид Васильевич указывает в своей диссертации: «...профессор И.П. Павлов оказал мне любезность, лично прооперировав трех кроликов». Методическую поддержку И.П. Павлова мы видим и в описании Соболевым технических особенностей операции: «В начале, для опытов короткой продолжительности и впоследствии, я ограничивался двойной перевязкой протока, для более длительных опытов я, кроме того, резецировал кусок протока длиной в 1 см, заключенный между двумя лигатурами, так как профессор И.П. Павлов указал мне, что при простой перевязке протока проходимость его обыкновенно восстанавливается и железа затем регенерируется».

Однако подобный экспериментальный подход не мог стать способом для массового производства лекарства, и, понимая это, Л.В. Соболев пошел в своих исследованиях и рекомендациях гораздо дальше. Проведя сравнительные исследования, он констатировал, что у телят масса островков Лангерганса в 5 раз больше, чем в поджелудочной железе взрослого быка. Следовательно, в железе незрелого животного

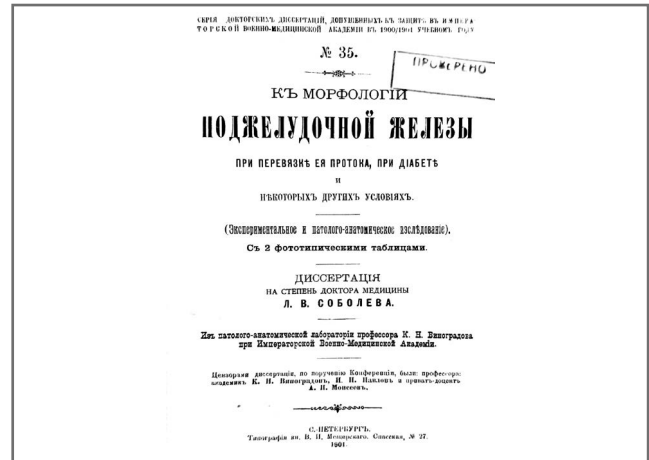


Рис. 3. Титульная страница из оригинального издания диссертации Леонида Васильевича Соболева (из фонда Фундаментальной библиотеки ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова»).

Fig. 3. Title page from the original edition of Leonid Vasilevich Sobolev's thesis (from the fund of the Fundamental Library of the Kirov Military Medical Academy).

го, например телянка, много «фактора X» и мало сока; она – наиболее подходящий естественный источник «фактора X». При сравнении аутопсийного материала взрослых и погибшего новорожденного ученый показал, что такая закономерность присутствует и у человека. Свою гипотезу Л.В. Соболев доказал экспериментально, перевязав вирсунговы протоки без малого у сотни различных животных и исследуя, как изменились их панкреатические железы через 1, 2, 5 и так далее – до 100 и 200 дней. Эксперименты проводили на кроликах (27 животных), собаках (14 особей), кошках (12 животных), а также быках, телятах, баранах, свиньях и даже птицах.

На заключительном этапе проходили микроскопические исследования, полностью подтвердившие гипотезу Л.В. Соболева, по этому поводу он писал: «Во всех опытах повторяется по существу одно и то же явление, а именно атрофия паренхиматозных элементов железы, за исключением островков Langerhans'a». Далее он отмечает: «Исследование вполне подтвердило первоначальное предположение, что островки как органы внутренней секреции в утробной и в первое время внеутробной жизни будут развиты лучше сравнительно с пищеварительным аппаратом, в котором зародыш не нуждается и который поэтому развивается лишь впоследствии».

В патологоанатомической части диссертации описаны аутопсийные исследования у погибших больных: 18 пациентов без сахарного диабета, со склеротическими изменениями поджелудочной железы разной степени тяжести (например, из-за сифилиса или алкоголизма – как можно полагать с современных позиций – при хроническом панкреатите) и 16 случаев больных сахарным диабетом. Исследовав препараты поджелудочных желез пациентов, клинически не страдавших сахарным диабетом, Л.В. Соболев делает вывод: «Островки Лангерганса нормальны, то есть у недиабетиков являются элементами весьма стойкими по отношению к различным вредным влияниям, во всяком случае, гораздо более стойкими, нежели пищеварительный аппарат железы». Но в отношении больных сахарным диабетом он отмечает закономерные патоморфологические изменения именно со стороны островкового аппарата и пишет: «В моем распоряжении имелись поджелудочные железы от 15 случаев диабета и от одного случая остро протекав-

шей гликозурии». И далее: «При указанной болезни островки как раз являются элементом очень нестойким. В 13 случаях из 15 наблюдалось довольно резкое уменьшение их числа, а иногда доходившее до полного отсутствия их на срезах».

В конечном итоге автор приходит к заключению, что «островки Лангерганса являются элементами отличными анатомически и функционально от пищеварительного аппарата поджелудочной железы. Как показывают опыты с углеводным питанием, с перевязкой протока, эмбриологические и патологоанатомические исследования, функцией островков Лангерганса является регуляция углеводного обмена в организме, с гибелью же островков выпадает эта функция и наступает болезненное состояние – сахарное мочеизнурение».

При этом, понимая практический потенциал своего открытия, связанного с необходимостью получения большого количества вещества, влияющего на углеводный обмен, Соболев делает важнейший вывод: «Ввиду трудности получения в большом количестве ткани желез, в которых сохранились лишь островки, возможно заменить их железами новорожденных животных, например, телят, у которых островки развиты, сравнительно с пищеварительным аппаратом, весьма хорошо, и железа поджелудочная у новорожденных почти не способна к пищеварительной работе, а поэтому можно надеяться, что пищеварительные соки не будут мешать действию островков. Во всяком случае, можно надеяться, что уже недалекому будущему принадлежит решение, удастся ли облегчить страдания диабетиков».

В заключении автор пишет: «Считаю своей обязанностью выразить искреннюю благодарность своему учителю профессору Виноградову за его руководство при получении мною специального образования. Глубокоуважаемому И.П. Павлову – благодарность за его интерес к моей работе и постоянную готовность помочь словами и делами».

Интересно мнение и самого И.П. Павлова, который был назначен Конференцией академии цензором диссертации (научным оппонентом) и отчасти принимал участие в исследованиях. Цитируем его: «...беседа с Соболевым по поводу его работы, я был поражен массой мыслей и глубокой вдумчивостью в затронутых им вопросах... Соболев производит на меня впечатление выдающейся личности» [3]. Но мы еще вернемся к роли И.П. Павлова, который, по-видимому, является одной из ключевых фигур в судьбе Л.В. Соболева и его открытия.

Год спустя после защиты диссертации 3 мая 1902 г. Леонид Васильевич на 37 страницах статьи «О нормальной и патологической морфологии внутренней секреции поджелудочной железы. (Значение островков Лангерганса)» (пер. с нем.) опубликовал основные результаты своего исследования в германском медицинском журнале, что сделало его открытие достоянием мировой науки [4].

Важно отметить, что результаты этой работы еще в 1900 г. были доложены им на заседании Общества русских врачей в Санкт-Петербурге и опубликованы в Ежедневнике журнала «Практическая медицина» за 1900 г. и одновременно, правда, в очень кратком, на 1,5 страницах, изложении появились в заграничной печати [5].

Значение приоритетной публикации 1902 г. чрезвычайно велико, ведь Л.В. Соболев изложил в ней решение сразу четырех задач: связал антидиабетическую функцию с островками Лангерганса, а сахарный диабет – с их поражением, нашел, что «фактор X», регулирующий углеводный обмен, лучше получать из атрофированной путем перевязки *in vivo* выводного протока поджелудочной железы у взрослых животных и указал путь производства «фактора X» от интактных поджелудочных желез новорожденных телят.

Таким образом, Соболев вплотную подошел к открытию инсулина, но все эти блестящие находки лишь 20 лет спустя были реализованы на практике канадскими исследователями Ф. Бантингом и Чарльзом Г. Бестом, хотя и без ссылки на Соболева.

Впрочем, возможно, канадские ученые попросту не знали о диссертации/статье Соболева и независимо от него пришли к тем же решениям?

В соответствии с «официальной историографией» [6] 30 октября 1920 г. канадский хирург Ф. Бантинг, подрабатывавший ассистентом профессора в медицинской школе университета Западного Онтарио, готовясь к лекции о поджелудочной железе, наткнулся на статью Мозеса Бэррона, опубликованную в 1920 г. в англоязычном журнале «Surgery, Gynecology & Obstetrics» [7]. В статье описан клинический случай: у больного забился камнями панкреатический проток, в результате чего поджелудочная железа атрофировалась, но диабет почему-то не развился. Прочитав статью, Бантинг лег спать, но среди ночи он проснулся с мыслью о том, как получить «антидиабетическое начало»: «*Diabetes. Ligate pancreatic ducts of dog. Keep dogs alive till acini degenerate leaving Islets. Try to isolate the internal secretion of these to relieve glycosuria.*» («Перевязать панкреатический проток у собаки. Оставить ее в живых, пока не атрофируется железа, останутся островки. Постараться извлечь их секрет, чтобы избавиться от гликозурии»). Удивительным образом эта ночная записка сохранилась, демонстрируя, насколько далек от проблемы на тот момент был Бантинг, сделавший две грамматические ошибки в специальных терминах [8].

Именно с этой «новой идеей» Ф. Бантинг в дальнейшем обратился к одному из ведущих специалистов в физиологии углеводного обмена – своему будущему сонобелиату Джону Маклеоду, чем инициировал все последующие события, приведшие к открытию и выделению инсулина [9].

Все дело в том, что сам М. Бэррон (1883–1974), натолкнувший Бантинга своей публикацией на идею, которая так напоминает методологический подход Соболева, изложил в статье весьма подробный обзор литературы по поводу представленного клинического случая. Он ссылается на источник №44 (вышеописанную «приоритетную» статью Л.В. Соболева) и при этом не удовлетворяется его коротким упоминанием: «*Sobolew (44) перевязывал панкреатические протоки у кроликов, кошек и собак. Он обнаружил атрофию с начинающимся склерозом. На пятой неделе выявлялось очень мало очагов паренхимы, весь орган был замещен соединительной тканью. Однако островки [Лангерганса] в строении соединительной ткани остались неизменными. Через 10 недель произошло уменьшение соединительной ткани и начали появляться жировые клетки. Примерно через 15 недель паренхима почти не определялась и происходило значительное замещение жиром. Островки, однако, сохранялись интактными. В отличие от результатов, возникающих после экстирпации железы, исследования крови и мочи не показали ни гипергликемии, ни глюкозурии ни на одном из этапов этих экспериментов. Автор приходит к выводу, что лигирование панкреатического протока приводит к медленной прогрессирующей атрофии паренхимы с замещением соединительной тканью, пока практически не лишается ацинарной структуры, но островки остаются интактными. Автор, таким образом, убежден, что островки [Лангерганса] контролируют углеводный обмен, поскольку эти животные выглядели совершенно нормальными, пока островки оставались сохранными для производства внутренней секреции; глубокие изменения в железистой части поджелудочной железы не оказали ни малейшего влияния на усвоение сахара».*

Итак, трудно назвать «озарением» идею, столь подробно изложенную в статье М. Бэррона, которую Бантинг изучил накануне. Именно это в 1949 г. академик В.Г. Баранов подчеркивает в своей работе «К истории открытия инсулина»: «Но если мы сопоставим путь Бантинга и Беста в получении инсулина и методы, описанные Соболевым, мы увидим их чрезвычайное сходство, вернее, тождество» [10].

Первая публикация Ф. Бантинга и соавт. содержит 11 ссылок, но ни одной из них на Л.В. Соболева, методом которого они воспользовались [11]. И в дальнейшем Ф. Бантинг в нобелевской лекции, прочитанной в Стокгольме в 1925 г., не упомянул имени Л.В. Соболева, хотя подробно остановился на вышеизложенной истории рождения у него передовой идеи об экспериментальной перевязке панкреатического протока, возникшей после прочтения статьи М. Бэррона [12].

Мы обнаруживаем первую ссылку на Л.В. Соболева у группы канадских открывателей инсулина, а именно у Дж. Маклеода, лишь в 1928 г. [13]. Именно Дж. Маклеод оказался более добросовестным ученым и в 1925 г. в своей нобелевской лекции в обзоре исследований, предшествующих открытию инсулина, указал работу Соболева, однако весьма странно интерпретировал ее главный результат, который, по его мнению, заключался лишь в том, что «...дегенеративные изменения, которые следуют за перевязкой протоков, влияют на клетки ацинусов гораздо заметнее, чем на клетки островков Лангерганса». При этом Маклеод обходит молчанием предложение Соболева применять препарат из островковой части поджелудочной железы телят у больных сахарным диабетом, как и его патологоанатомические находки [6].

Но, возможно, именно это упоминание в нобелевской лекции Дж. Маклеода и спасло от полного забвения гений Л.В. Соболева. Долгое время прочно забытый как в России, так и за рубежом Л.В. Соболев был возвращен в круг исследователей вопросов диабетологии не отечественными, а немецким ученым фармакологом и эндокринологом Паулем Тренделенбургом (1884–1931), подчеркнувшим заслуги Соболева в своей монографии 1929 г. «Гормоны. Их физиология и фармакология». Тщательный анализ истории открытия инсулина заставил Тренделенбурга признать, что все основные положения работы Ф. Бантинга за 20 лет до этого были сформулированы Л.В. Соболевым.

Вместе с тем крупнейший канадский историк медицины Джон У.М. Блисс (1941–2017), автор капитального исследования истории открытия и выделения инсулина, совсем не упоминает о нашем соотечественнике, хотя подробно пишет о других ученых, претендующих на открытие инсулина. Что касается связи между сахарным диабетом и поражением островков Лангерганса, то эту идею, как сообщает Дж. Блисс, «впервые» высказал в своей статье в 1901 г. Юджин Л. Опи, работавший в университете Джонса Хопкинса. Но это, как мы знаем, произошло через год после первой публикации Л.В. Соболева в России, и к тому же работа Ю. Опи, в отличие от исследования Соболева, только патологоанатомическая, без экспериментальной части [14].

По-видимому, с этим был согласен выдающийся американский хирург, описавший впервые триаду признаков инсулиномы, Аллен О. Уиппл (1881–1963), который в статье 1952 г. вышеупомянутую публикацию Ю. Опи про гиалиноз островков Лангерганса при сахарном диабете вообще не приводит. И это вполне понятно, ведь Ю. Опи метода выделения гормона не предлагал и экспериментальной хирургией железы не занимался. При этом А. Уиппл, кажется, первым в англоязычном мире по достоинству оценил приоритет Л.В. Соболева и после анализа исследований, пред-

шествующих открытию инсулина, назвал вклад русского ученого наиболее существенным [15].

В соответствии со сложившейся печальной традицией и поныне в современной западной литературе, посвященной открытию инсулина, труды Л.В. Соболева не упоминаются. В 2021 г. в авторитетнейшем американском журнале «Diabetology», один из номеров которого был целиком посвящен столетию открытия инсулина, статья главного редактора Салли М. Маршалл, увы, снова не подразумевала справедливого цитирования работы Соболева [16].

Напрашивается вопрос, почему Л.В. Соболев сам – первым в мире – не выделил инсулин из поджелудочной железы телят, как он сам же и предлагал, для спасения жизни больных диабетом?

Помешала болезнь? Но, несмотря на рассеянный склероз, он с успехом преподавал и успешно занимался научной работой в ИВМА еще 13 лет, до Первой мировой войны, что отражено в его статьях, посвященных не только поджелудочной железе, но и другим научным проблемам. Скорее всего, главную роль в том, что Л.В. Соболев не развивал прикладную сторону своих исследований, сыграли другие обстоятельства.

Отечественные исследователи научного наследия Соболева Д.М. Российский, Л.С. Саямон, В.Г. Баранов, Л.А. Сорокина, Р.А. Копаладзе, М.Б. Ахманов высказывали гипотезы, что для выделения инсулина в первом десятилетии XX в. были недостаточно развиты технологии лабораторного мониторинга гликемии (до разработки метода Ивара Банга в 1913 г. для этого требовался большой объем крови), а также фокусировались на противоречиях новой внутрисекреторной идеологии Соболева с теорией нервизма Клода Бернара, которую разделяла патофизиологическая элита того времени в России и других странах. Однако и по снижению глюкозурии при введении панкреатического экстракта подопытным собакам фиксировали некоторый успех в 1906 г. берлинский врач Георг Л. Зельцер (1870–1949) и в 1912 г. американский физиолог Эрнест Л. Скотт (1877–1966) [13], а сам факт состоявшейся защиты диссертации Соболевым на степень доктора медицины доказывает признание его исследования профессурой ИВМА.

Наиболее убедительной нам представляется другая версия событий. По-видимому, при выполнении своей диссертационной работы Л.В. Соболев, в отличие от Ф. Бантинга, не ставил себе задачу создать лекарство, а занимался решением фундаментальной проблемы – изучением функции островков Лангерганса и их участия в регулировании углеводного обмена. Как уже говорилось, весь его врачебный опыт основывался на двухмесячном курсе в терапевтической клинике, и за этот короткий период замкнутый, погруженный в себя Соболев не успел приобрести менталитета клинициста, который, подвергаясь давлению со стороны пациентов, всегда ищет средство для облегчения их страданий. Л.В. Соболев занимался экспериментальной и описательной патологией в тиши научной лаборатории, обладая психологией и системой ценностей исследователя, для которого истина важнее пользы. А в практической медицине важнейшая категория – именно польза для больного. Эту ситуацию, по-видимому, мог спасти научный дуэт с мотивированным клиницистом-практиком, но, к сожалению, отчего-то такой дуэт не сложился, и Л.В. Соболев предпочел представить эту работу другим.

И, наконец, почему великий И.П. Павлов, имевший о нем столь лестное мнение, не побудил талантливого ученого довести работу до логического конца, до создания цельного лекарственного средства?

Представляется, что именно И.П. Павлову выпала особая роль подвести черту в этой истории. В 1935 г. Ф. Бантинг побывал в Советской России на XV Международном физиологическом конгрессе, который проходил в Ленинграде под патронажем на тот момент уже патриарха мировой физиологии И.П. Павлова, нобелевского лауреата (1904 г.) и академика [17]. При этом Фредерик Бантинг в течение двух недель гостил у Павлова в Колтушах под Ленинградом (рис. 4).

Важно отметить, что Бантинг буквально боготворил Павлова не только за его научные достижения, он был очарован и его личными качествами. В 1936 г. после смерти И.П. Павлова Бантинг опубликовал статью в журнале «American Journal of Psychiatry» (Vol. 92), из которой очевидно, что их отношения были чем-то большим, чем встреча коллег на медицинском конгрессе. Бантинг пишет, что И.П. Павлов был настоящим источником вдохновения для него как в научной карьере, так и в жизни [18].

Здесь мы переходим в абсолютно гипотетическую плоскость обсуждения. И.П. Павлов на момент встречи с Бантингом был одним из самых авторитетных специалистов в экспериментальной медицине, который, безусловно, с интересом следил за главными событиями в этой области. Не вызывает никаких сомнений, что академик Павлов был хорошо осведомлен о серии экспериментальных работ канадских исследователей, приведших к открытию и выделению инсулина из поджелудочной железы собак, поскольку это событие чрезвычайно широко освещалось в научном сообществе и в мире. Вместе с тем именно Павлов принял непосредственное участие в исследовании Соболева, не только прооперировав несколько животных, но и выступив цензором диссертации, досконально изучившим содержание той работы. Таким образом, с Бантингом в Ленинграде в 1935 г. встретился эксперт экстра-класса, который не мог не сознавать первичность основных методологических подходов Соболева и их тождественность у канадских ученых. Давайте представим, мог ли не состояться разговор двух экспериментаторов, касающийся нюансов открытия инсулина, за две с небольшим недели тесного и неформального общения? Едва ли! Мог ли Павлов избежать упоминания работы Соболева при таком обсуждении, особенно если учесть его научную принципиальность и необычайное расположение к нему Бантинга? Едва ли! Но никаких воспоминаний двух нобелевских лауреатов о подобном разговоре обнаружить не удалось, и, случись эта дискуссия, будем объективны, даже у Павлова не получилось бы подтолкнуть Бантинга к осмыслению роли Соболева в открытии инсулина. Ведь научный приоритет – вопрос чрезвычайно серьезный и болезненный, который зиждется не только на признании трудов, но и на исключительном самолюбии исследователя. Не случайно было столько скандалов между Бантингом и Маклеодом, а после их смерти так «гипертрофировалась» роль Беста в этом открытии.

Сегодня, спустя более чем столетие после открытия инсулина, Леонид Васильевич Соболев во многом остается для нас фигурой трагической и загадочной.

Мы хорошо представляем себе научный масштаб этой личности и силу интеллекта ученого, который стал участником двух главных событий в медицинской науке начала XX в. – открытия инсулина и роли холестерина в атерогенезе. Однако, совершив свое эпохальное, как выразился Л.С. Салаямон, «почти открытие» инсулина, он оказался не признан не только современниками, но и последующими поколениями ученых как на западе, так и, в определенной степени, у себя на Родине. Даже в нашей стране его имя не носят медицинские университеты или кафедры, профессиональные сообщества или улицы городов.

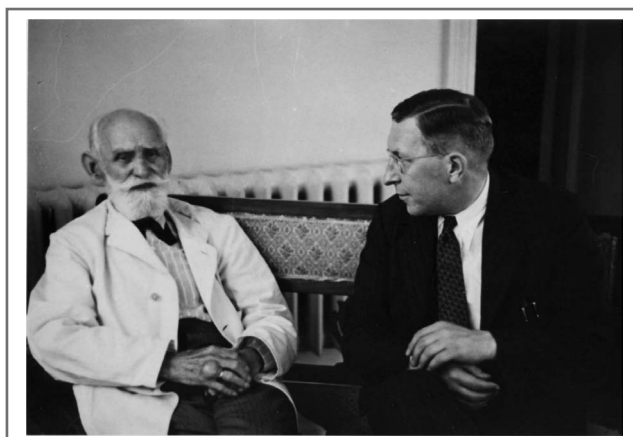


Рис. 4. Академик Иван Петрович Павлов и Фредерик Г. Бантинг, 28 июня 1935 г.

Fig. 4. Academician Ivan Petrovich Pavlov and Frederick G. Banting, 28 June 1935.

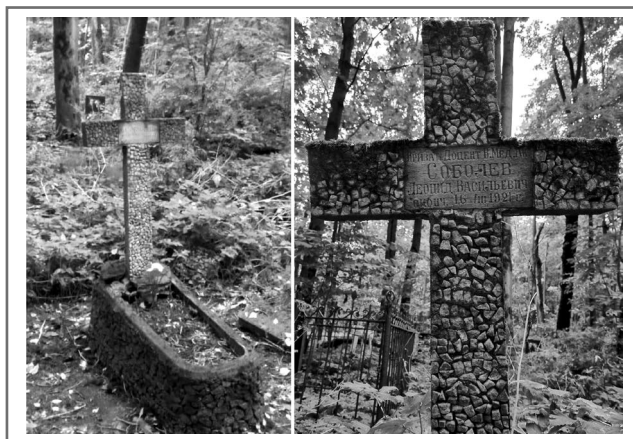


Рис. 5. Вновь обретенная могила доктора Леонида Васильевича Соболева на Смоленском православном кладбище Санкт-Петербурга (публикуется впервые).

Fig. 5. The restored grave of Dr. Leonid Vasilyevich Sobolev at the Smolenskoe Orthodox Cemetery in St. Petersburg (published for the first time).

В архивах ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» сведений о приват-доценте Соболеве чрезвычайно мало – это отчеты о зарубежных командировках, его обращения к Конференции академии, публикации и несколько фотографий.

При этом нам ничего не известно о его личной жизни, семье, друзьях, увлечениях. До недавнего времени мы даже не знали точную дату его смерти, которая пришлось на период лихолетья Гражданской войны, как предполагалось, это произошло между 1919 и 1921 гг. Однако судьба, которая была с Соболевым не всегда милосердна, напоследок, спустя век после смерти ученого, сделала щедрый подарок. Судите сами...

Во всех биографических очерках о Л.В. Соболеве местом захоронения указывалось Смоленское православное кладбище Санкт-Петербурга. Однако сама могила считалась утраченной. Действительно, каждый, кто ходил по кладбищенским дорожкам старой части Смоленского кладбища, видел, сколь часто на крестах и памятниках отсутствуют металлические накладные таблички с фамилиями усопших. Но Л.В. Соболева, скончавшегося в клинике нервных болезней академии, судя по всему, погребли за счет взносов

коллеги или казны Военно-медицинской академии, поэтому надпись не сделали на табличке, а ради экономии выгравировали на скромном кресте при бетонной раковине. Другим «благоприятным» фактором, позволившим сохраниться месту захоронения Л.В. Соболева, стало указание на кресте его должности – «приват-доцент В.Мед.Ак.». Именно это обстоятельство обеспечило учет могилы Соболева в списке значимых исторических захоронений Смоленского православного кладбища, который и позволил одному из авторов статьи, В.В. Салухову, после длительных поисков в августе 2022 г. обнаружить место захоронения Леонида Васильевича (рис. 5).

Теперь мы точно знаем, что дата смерти Леонида Васильевича Соболева – 16 марта 1921 г. Но подобно тому, как рукописи не горят, так и гении не должны оставаться в неизвестности. Наш соотечественник, ученый масштаба нобелевского лауреата – Л.В. Соболев, ставший первым российским диабетологом, безусловно, заслуживает преклонения как исследователя, впервые связавший эндокринную функцию поджелудочной железы с остеокартами Лангерганса и доказавший развитие сахарного диабета при их патологии. Как ученый, указавший путь получения инсулина. Как идейный вдохновитель создания холестериновой модели атеросклероза. Как неограниченный гений, на могилу которого следует приводить молодых людей, избравших тернистый путь медицины.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Вклад авторов А.Е. Корвина и Л.П. Чурилова поддержан грантом Правительства РФ №075-15-2022-1110.

Funding source. Aleksandr E. Korovin and Leonid P. Churilov supported by grant of the Government of the Russian Federation No. 075-15-2022-1110.

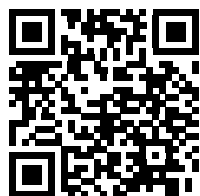
Список сокращений

ИВМА – Императорская Военно-медицинская академия

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Соболев Л.В. К морфологии поджелудочной железы. Общ. ред. и вступ. статья проф. Д.М. Российского. [М.]: Медгиз, 1950 [Sobolev LV. K morfologii podzheledudchnoi zhelezy. Obshch. red. i vstup. stat'ia prof. D.M. Rossiiskogo. [Moscow]: Medgiz, 1950 (in Russian)].
- Салухов В.В., Минаков А.А., Коровин А.Е., и др. Роль Леонида Васильевича Соболева – первооткрывателя инсулина, в изучении атеросклероза в России. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2022;17(3):1522-31 [Salukhov VV, Minakov AA, Korovin AE, et al. The role of Leonid V. Sobolev, the discoverer of insulin, in the study of atherosclerosis in Russia. *Health – the base of human potential: problems and ways to solve them.* 2022;17(3):1522-31 (in Russian)].
- Квасов Д.Г., Федорова-Грот А.К. Физиологическая школа И.П. Павлова: портреты и характеристики сотрудников и учеников. Л.: Наука, 1967 [Kvasov DG, Fedorova-Grot AK. Fiziologicheskaja shkola IP Pavlova: portrety i kharakteristiki sotrudnikov i uchenikov. Leningrad: Nauka, 1967 (in Russian)].
- Ssobolew LW. Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.* 1902;168:91-128.
- Ssobolew LW. Über die Morphologie der Bauchspeicheldrüse während der Unterbindung ihres Ganges, bei Diabetes und einigen anderen Erkrankungen. *Centralblatt f allg Path u path Anat.* 1900; Bd. XI, S. 202 (Vorl. Mittel.).
- Bliss M. The discovery of insulin. Chicago: University of Chicago Press, Toronto: Univ. Press – McClelland & Stewart Ltd., 1982.
- Barron M. The Relation of the Islets of Langerhans to Diabetes with Special Reference to Cases of Pancreatic Lithiasis. *Surg Gynecol & Obstet.* 1920;31(5):437-48.
- Note by FG Bunting dated Oct 31/20 from loose leaf notebook 1920/21. Available at: <https://insulin.library.utoronto.ca/islandora/object/insulin%3AN10002>. Accessed: 09.11.2023.
- Ахманов М.С. Леонид Васильевич Соболев, 1876–1919: непризнанный гений. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения.* 2014;9(2):888-902 [Akhmanov MS. Leonid Vasil'evich Sobolev, 1876–1919: an unrewarded genius. *Health – the base of human potential: problems and ways to solve them.* 2014;9(2):888-902 (in Russian)].
- Баранов В.Г. К истории открытия инсулина. *Клиническая медицина.* 1949;27(4):21-3 [Baranov VG. K istorii otkrytiia insulina. *Klinicheskaja Meditsina.* 1949;27(4):21-3 (in Russian)].
- Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J.* 1922;12(3):141-6.
- Nobel Lecture by Frederick G. Banting. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/banting/lecture/> Accessed: 09.11.2023.
- Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Ахманов М.С. Очерки истории медицины. Биографические эссе. М.: Умный доктор, 2018 [Churilov LP, Stroev IuI, Akhmanov MS. Ocherki istorii meditsiny. Biograficheskie esse. Moscow: Umnyi doktor, 2018 (in Russian)].
- Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *J Exp Med.* 1901;5(4):397-428. DOI:10.1084/jem.5.4.397
- Whipple AO. Islet cell tumors of the pancreas. *Can Med Assoc J.* 1952;66(4):334-42.
- Marshall SM. Celebrating 100 years of insulin. *Diabetologia.* 2021;64(5):944-6. DOI:10.1007/s00125-021-05417-3
- Kinloch N. On Banting, Pavlov and Rabbit Holes. Available at: <https://bantinghouseshs.ca/2022/05/25/on-banting-pavlov-and-rabbit-holes/> Accessed: 26.02.2023.
- Banting FG. Ivan Petrovitch Pavlov (1849–1936). *Am J Psychiatry.* 1936;92(6):1481-4. DOI:10.1176/ajp.92.6.1481

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.09.2023



OMNIDOCTOR.RU