

Наука и медицина против сахарного диабета

Хроника побед

Первая инъекция инсулина человеку была сделана 11 января 1922 г. В 1948 году по инициативе американского эндокринолога и одного из пионеров исследования диабета Эллиота Проктора Джослина была учреждена медаль «Victory», которая вручалась людям, прожившим с диабетом 25 и более лет. К 1970 году таких людей стало очень много, и на смену прежней медали пришла новая – «50 лет с диабетом». В 1996 году была дополнительно учреждена награда за 75 лет жизни с диабетом, а в мае 2013 года – за 80 лет. Все это наглядно показывает, что за истекшее неполное столетие сахарный диабет из скоротечного смертельного недуга превратился в заболевание, которое человек на протяжении всей своей жизни может держать под контролем.



Доинсулиновая эпоха

Да, это была огромная эпоха, охватывающая практически всю историю цивилизованного человечества. Самое раннее упоминание о болезни, по описанию похожей на диабет, было найдено в Эберском папирусе за 1500 лет до н. э.

С диабетом были знакомы врачи Древнего Египта, Месопотамии, Востока, Древней Греции и Рима. Случаи заболевания были описаны Цельсом, Галеном, Аретеусом, Авиценной, Парацельсом и другими великими медиками минувших времен.

Термин «диабет» (от греческого *diabaino* – «прохожу сквозь») был введен в медицинскую практику Аретеусом Каппадокийским в I веке до н. э. Такое название было связано с тем, что пациент с диабетом пил много жидкости, много мочился и при этом худел – считалось, что это постепенно вымывается его «плоть». Диагностировали диабет, если

моча на вкус была сладкой. Подобное наблюдается на терминальных стадиях болезни, поэтому диагноз звучал как приговор.

► В 1788 г. была высказана гипотеза, что диабет связан с нарушением работы поджелудочной железы. Затем была обоснована необходимость особой диеты для больных диабетом, обнаружено повышение сахара в их крови, разработан метод определения сахара в моче.

► В 1869 году в Берлине 22-летний студент-медик Поль Лангерганс, изучая строение поджелудочной железы, обратил внимание на ранее неизвестные клетки, образующие равномерно распределенные по всей железе группы, названные впоследствии островками Лангерганса.

► В конце XIX века медики Минковский и Меринг обнаружили связь между функцией поджелудочной железы и сахарным диабетом, а русский

ученый Леонид Соболев экспериментально доказал, что островки Лангерганса продуцируют некий гормон, который регулирует содержание сахара в крови. После всех этих открытий оставалось главное – выделить инсулин (от лат. *insula* – «остров») из поджелудочных желез животных и применить его для лечения людей.



Поль Лангерганс

Однако, пока этого не произошло, методы и средства для поддержания жизни больных

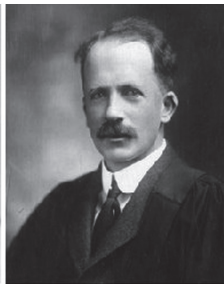
оставались те же, что и тысячи лет назад – голодание, строгая диета, физический труд и некоторые сахароснижающие растения. Поэтому люди с диабетом продолжали умирать, как в древности или в средневековье. В то же время к концу XIX столетия число больных диабетом стало значительно возрастать – впервые в истории населению развитых стран стал доступен сахар в чистом виде.

История открытия инсулина

Открытие инсулина – одно из самых грандиозных открытий в истории мировой науки, настоящий революционный прорыв в медицине и фармакологии. Чрезвычайную востребованность нового препарата подчеркивает тот факт, что его внедрение во врачебную практику произошло с небывалой скоростью, – в этом его можно сравнить только с антибиотиками.



Sir Frederick Banting



J.J.R. Macleod



Charles Best



James Collip

Первым, кто сумел выделить инсулин и с успехом применить его для лечения больных, был канадский физиолог Фредерик Бантинг. К попытке создания лекарства от диабета молодого ученого подтолкнули трагические события – двое его друзей умерли от сахарного диабета.

Хирург по образованию, Фредерик Бантинг решил использовать свои навыки для того, чтобы при помощи хирургического вмешательства добиться атрофии поджелудочной железы и оградить островки Лангерганса от воздействия ее ферментов, а уже затем выделить желаемый экстракт. В ходе лабораторных исследований, которые курировал профессор Джон Маклеод, 27 июля 1921 г. экстракт атрофированной поджелудочной железы подопытной собаки был введен другой собаке, находившейся в диабетической коме. Это привело к снижению

уровня сахара в ее крови и моче. Далее Бантингу и его помощнику Чарльзу Бесту удалось выделить экстракт инсулина из поджелудочной железы новорожденных телят, у которых еще не выработались пищеварительные ферменты, но уже синтезировалось достаточное количество этого гормона. Его хватало, чтобы поддерживать жизнь подопытной собаки на протяжении 70 дней. О результатах своих исследований Бантинг и Бест рассказали в конце 1921 г.

Для обеспечения тонкой очистки инсулина, который стали получать из поджелудочных желез крупного рогатого скота, Джон Маклеод привлек к работе известного биохимика Джеймса Коллипа. И в начале 1922 г. Бантинг и Бест начали первые клинические испытания инсулина на человеке.

Начало применения инсулина

Первым человеком, которому была сделана инъекция инсулина, стал 14-летний доброволец Леонард Томпсон, умиравший от сахарного диабета. Инъекция оказалась не совсем удачной: экстракт был недостаточно очищенным, что привело к развитию аллергии. После упорной работы над улучшением препарата 23 января мальчику была сделана вторая инъекция, которая вернула его к жизни. Леонард Томпсон – первый человек, которого спас инсулин, прожил до 1935 г.



В скором времени Бантинг спас от приближающейся смерти своего друга – врача Джо Джилькриста, а также девочку-подростка, которую ее мать, врач по профессии, привезла из США, случайно узнав о новом препарате. Прямо на перроне вокзала Бантинг сделал укол девочке, которая к этому времени была уже в коме. В результате она смогла прожить более шестидесяти лет.

А | ИСТОРИЧЕСКИЙ ФАКТ

Известие об успешном применении инсулина стало международной сенсацией. Бантинг и его коллеги буквально воскрешали сотни больных диабетом с тяжелыми осложнениями. Ему писали множество писем с просьбами о спасении от болезни, приезжали к нему в лабораторию.

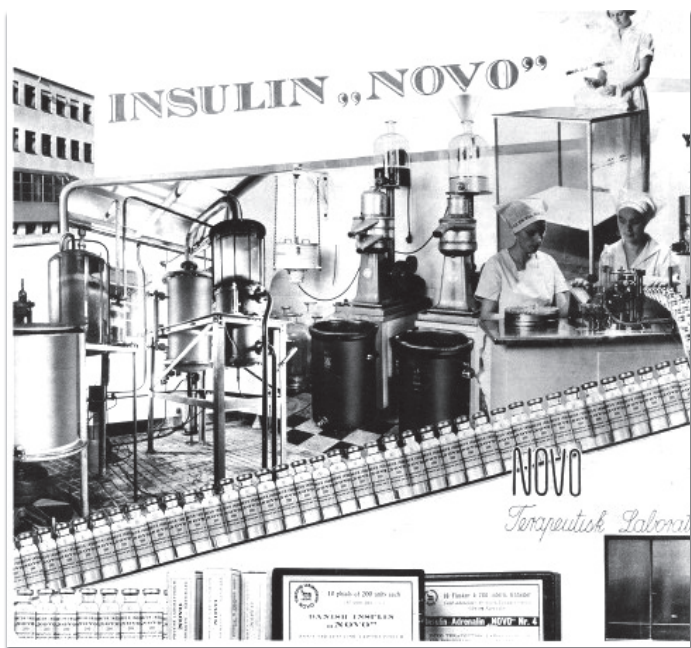
Хотя препарат инсулина был недостаточно стандартизован – средств самоконтроля не было, отсутствовали данные по точности дозировок, что нередко приводило к гипогликемическим реакциям, – началось повсеместное внедрение инсулина во врачебную практику.

Бантинг продал патент на инсулин университету Торонто за символическую сумму, после чего университет начал выдавать различным фармацевтическим компаниям лицензии на его производство.

Дальнейшее совершенствование инсулина

Более 60 лет исходным сырьем для производства инсулина являлись поджелудочные железы крупного рогатого скота и свиней, из которых изготавливали соответственно говяжий или свиной инсулин. Сразу после открытия инсулина встал вопрос его усовершенствования и налаживания промышленного производства. Так как первые экстракты содержали много примесей и вызывали побочные эффекты, важнейшей задачей была очистка препарата.

В 1926 г. ученому-медику университета Балтимора Дж. Абелью удалось выделить инсулин в кристаллическом виде.



Кристаллизация позволила повысить чистоту растворимого инсулина и сделать его пригодным для получения различных модификаций. С начала 1930-х гг. кристаллизация стала общепринятой в производстве инсулина, благодаря чему снизилась частота развития аллергических реакций на инсулин.

Дальнейшие усилия исследователей были направлены на уменьшение содержания в препарате примесей с целью снижения риска появления в организме больного антител к инсулину. Это привело к созданию монокомпонентного инсулина. Было обнаружено, что при лечении высокоочищенными инсулинами доза препарата может быть уменьшена. Первые препараты инсулина были только короткого действия, поэтому стояла острая необходимость создания препаратов продленного действия. В 1936 г. в Дании

Х. К. Хагедорном был получен первый препарат инсулина продленного действия с использованием белка протамина. Д. А. Скотт и Ф. М. Фишер из Торонто, добавляя к инсулину одновременно протамин и цинк, получили препарат более длительного действия – протамин-цинк-инсулин.

На основании этих исследований в 1946 г. группой ученых под руководством Х. Хагедорна был создан инсулин NPH («нейтральный протамин Хагедорна»), который до настоящего времени остается одним из распространенных препаратов инсулина в мире.

В 1951-1952 гг. д-р Р. Мьеллер обнаружил, что действие инсулина может быть продлено путем смешивания инсулина с цинком без протамина. Так были созданы инсулины серии Ленте, в которую вошли три препарата с разной продолжительностью действия. Это позволило врачам назначать

индивидуальный режим дозирования инсулина в соответствии с потребностями каждого пациента. Дополнительным преимуществом этих инсулинов стало меньшее количество аллергических реакций. В первые годы производства препарата рН всех инсулинов был кислым, так как только это обеспечивало предохранение инсулина от разрушения примесями панкреатических ферментов. Однако это поколение «кислых» инсулинов имело недостаточную стабильность и содержало большое количество примесей. Только в 1961 г. был создан первый нейтральный растворимый инсулин.

Человеческий (генно-инженерный) инсулин

Следующим принципиальным шагом вперед было создание препаратов инсулина, по молекулярной структуре и свойствам идентичных собственному инсулину человека. В 1981 году компания «Ново Нордиск» впервые в мире начала серийный выпуск человеческого полусинтетического инсулина, полученного

путем химической модификации свиного инсулина. Альтернативой этому методу стал биосинтетический способ с использованием генно-инженерной технологии рекомбинантной ДНК.

В 1982 г. фирма «Эли Лилли» впервые в мире начала производить человеческий инсулин с помощью генно-инженерного метода. По этой технологии ген, ответственный за синтез инсулина человека, внедряется в ДНК непатогенной бактерии кишечной палочки.

В 1985 г. компания «Ново Нордиск» внедрила в практику человеческий инсулин, получаемый по генно-инженерной технологии с использованием дрожжевых клеток в качестве продуцирующей основы.

Биосинтетический или генно-инженерный метод является в настоящее время основным в производстве человеческого инсулина, так как позволяет не только получить инсулин, идентичный вырабатываемому в организме человека, но и избежать трудностей, связанных с недостатком сырья. ***Начиная с 2000 г. все во всех странах мира были рекомендованы к применению генно-инженерные инсулины.***

Новая эра – инсулиновые аналоги

Новой важной вехой в лечении диабета стала разработка инсулиновых аналогов, применение которых в лечебной практике существенно расширило возможности лечения сахарного диабета и привело к улучшению качества жизни и лучшей

компенсации заболевания. Инсулиновые аналоги – это генно-инженерная форма человеческого инсулина, в которой молекула инсулина незначительно изменена с целью коррекции параметров начала и продолжительности действия инсулина. Компенсация диабета с помощью инсулиновых аналогов позволяет добиться почти такой же регуляции углеводного обмена, какая свойственна здоровому человеку. Хотя аналоги стоят несколько дороже, чем обычные инсулины, их преимущества – лучшая компенсация диабета, значительное снижение частоты тяжелых гипогликемических состояний, улучшение качества жизни пациентов, удобство в использовании – с лихвой перекрывают экономические затраты.

Нобелевские премии и инсулин

В 1923 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена Ф. Бантингу и Дж. Маклеоду, которую они разделили с Ч. Бестом и Дж. Коллипом. При этом первооткрыватели инсулина были выдвинуты на эту самую престижную в мире науки награду всего через год после первой публикации о выделении инсулина.



◀ **В 1958 г.** за определение химической структуры инсулина Нобелевскую премию получил **Ф. Сенгер**, чья методика стала общим принципом исследования структуры белков. В дальнейшем он сумел установить последовательность



А | ИСТОРИЧЕСКИЙ ФАКТ

фрагментов в структуре знаменитой двойной спирали ДНК, за что ему в 1980 г. (совместно с У. Гилбертом и П. Бергом) была присуждена вторая Нобелевская премия. Именно эта работа Ф. Сенгера легла в основу технологии, которая была названа «генная инженерия».



◀ Американский биохимик **В. Дю Виньо**, в течение нескольких лет изучавший инсулин, узнав о работах Ф. Сенгера, решил воспользоваться его методикой для расшифровки структуры и синтеза молекул других гормонов. Эта работа ученого была отмечена Нобелевской премией в 1955 г. и фактически открыла дорогу к синтезу инсулина.



◀ В 1960 г. американский врач-биохимик **Р. Ялоу** изобрела иммунохимический метод измерения инсулина в крови, за что и была удостоена Нобелевской премии. Изобретение Ялоу позволило оценивать секрецию инсулина при разных формах сахарного диабета.



◀ В 1972 г. английский биофизик **Д. Кроуфут-Ходжкин** (лауреат Нобелевской премии 1964 г. за определение с помощью рентгеновских лучей структур биологически активных веществ) установила трехмерную структуру необычайно сложного комплекса молекулы инсулина.



◀ В 1981 г. канадский биохимик **М. Смит** был приглашен в научные соучредители новой биотехнологической компании «Зимос». Один из первых контрактов фирмы был заключен с датской фармацевтической компанией «Ново» по разработке технологии производства человеческого инсулина в дрожжевой культуре. В результате совместных усилий инсулин, полученный по новой технологии, в 1982 г. поступил в продажу.



◀ В 1993 г. за цикл работ в этой области **М. Смит** и **К. Муллисом** получили Нобелевскую премию. В настоящее время инсулин, получаемый методом генной инженерии, активно вытесняет животный инсулин

Самоконтроль

В 1998 г. обучение больных диабетом было официально включено ВОЗ в терапевтический арсенал. А технический прогресс подарил пациентам «глаза» – портативные приборы для самоконтроля уровня гликемии, или глюкометры. Именно возможность самоконтроля наряду с усовершенствованием лечебных методик дает нам право говорить об управлении диабетом. И действительно – какое же управление вслепую?

Впервые эффективность самоконтроля в 70-х годах прошлого века на личном примере продемонстрировал инженер из Америки Ричард Бернштейн, страдавший сахарным диабетом 1 типа. Через зна-

мого врача он приобрел передовой на тот момент глюкометр весом более 1 кг (пациентам тогда его не продавали). Анализируя результаты измерений, Бернштейн изменил схему введения инсулина, откорректировал свою диету и в итоге добился компенсации заболевания и обратного развития осложнений со стороны глаз и нижних конечностей.

Постоянный самоконтроль позволяет пациенту ежедневно оценивать эффективность лечения и влияние тех или иных продуктов питания на уровень гликемии, самому оперативно вносить определенные коррективы, а также предоставлять исчерпывающие данные своему врачу.

Не стоит забывать и о том, что лечение сахарного диабета – палка о двух концах, и приближение к целевым показателям гликемии повышает риск развития опасных гипогликемических состояний. Здесь самоконтроль также оказывает неоценимую помощь, особенно тем пациентам, которые лишены способности распознать приближение гипогликемии по изменению самочувствия. Схема самоконтроля подбирается индивидуально. Нестандартные ситуации (сопутствующие заболевания, дополнительные физические нагрузки, стресс, беременность) требуют более частого, чем обычно, контроля гликемии.

Со времен Бернштейна медицина ушла далеко вперед. Так что повторить и превзойти его достижения сегодня под силу каждому пациенту, вооруженному современным глюкометром, который позволяет точно проводить измерения. **А**