

THE HISTORY OF BIOCHEMISTRY

УДК 577.175.6

doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.03.107>

РОЗВИТОК ЗНАНЬ З БІОХІМІЇ ГОРМОНІВ У РОБОТАХ НОБЕЛІВСЬКИХ ЛАУРЕАТІВ ПЕРШОЇ ПОЛОВИНИ ХХ ст. Ф. Г. БАНТИНГ, Д. Дж. Р. МАКЛЕОД, Г. О. ВІЛАНД, А. О. ВІНДАУС, А. БУТЕНАНДТ, Л. РУЖИЧКА, Е. КЕНДАЛЛ, Ф. ХЕНЧ, Т. РЕЙХШТЕЙН

Р. П. ВІНОГРАДОВА, В. М. ДАНИЛОВА[✉], С. В. КОМІСАРЕНКО

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
[✉]e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

Отримано: 18 лютого 2019; Затверджено: 14 березня 2019

Перша половина ХХ ст. була плідною для досліджень таких біологічно активних речовин як гормони і вітаміни. Одними з перших дослідників гормонів були Ф. Бантинг і Д. Маклеод, які відкрили і виділили гормон острівкової частини підшлункової залози – інсулін, що дало поштовх для дослідження механізмів регуляції біохімічних процесів – нового напрямку біологічної хімії. Наступним важливим етапом в розвитку досліджень біологічно активних речовин були роботи хіміків-органіків Г. Віланда, А. Віндауса, А. Бутенандта і Л. Ружички, які майже одночасно виділили і встановили хімічну будову жовчних кислот, вітамінів групи D і статевих гормонів (жіночих і чоловічих). Вони також встановили, що всі перераховані вище сполуки мають стероїдну природу і що вихідною речовиною для їх синтезу в організмі є холестерол. Продовженням досліджень високоактивних речовин стероїдної природи були роботи Е. Кендалла, Ф.Ш. Хенча і Т. Рейхштейна, які вперше синтезували і дослідили будову та біологічні ефекти гормонів кори надниркових залоз – кортикостероїдів. Вони також вперше розробили метод промислового випуску гормону кортизону, який широко використовується для лікування запальних процесів. Отже, в першій половині ХХ ст. хіміки-органіки дали в руки біохімікам знання щодо структури складних у хімічному відношенні, але надважливих для організму людини біологічно активних речовин – стероїдних сполук.

Ключові слова: Ф. Г. Бантинг, Д. Дж. Р. Маклеод, Г. О. Віланд, А. О. Віндаус, А. Бутенандт, Л. Ружичка, Е. Кендалл, Ф. Хенч, Т. Рейхштейн, інсулін, холестерол, статеві гормони, кортикостероїди.

В 20-30-х роках ХХ ст. починається триумфальна ера нобелівських лауреатів – біохіміків. Роботи багатьох з них присвячено дослідженню біологічно активних речовин, зокрема *гормонів і вітамінів*, їхньої будови та ролі в біохімічних процесах в організмі.

У живих організмах має місце взаємодія і узгодженість хімічних процесів, що забезпечується *регуляторними механізмами*. Багатоклітинні організми функціонують як злагоджені

системи завдяки взаємозв'язку між окремими клітинами і тканинами. Такий зв'язок здійснюється завдяки основним системам регуляції, що включають центральну й периферійну нервову систему та гормональну й імунну систему. Головним елементом у контролі метаболізму клітин є *хімічні посередники*, які отримали назву *гормони* від грецької *hormao* – збуджувати, стимулювати, приводити в рух. Вперше термін *гормон* був запропонований в 1905 р. Е. Старлін-

гом для позначення *секретину* – гуморального фактора, що продукується дванадцятипалою кишкою і збуджує секрецію ензимів підшлункової залози. Гормони – фізіологічно активні речовини, біорегулятори різної хімічної природи, що продукуються залозами внутрішньої секреції (ендокринними), секретуються в кров'яне русло і після перенесення спеціалізованими транспортними протеїнами в чутливий орган діють як сигнальні молекули та регулятори метаболічних процесів і фізіологічних функцій в організмі.

ВІДКРИТТЯ ІНСУЛІНУ

Саме за виділення і дослідження одного з гормонів – *інсуліну* – Нобелівську премію з фізіології та/або медицини в 1923 р. одержав канадський лікар і фізіолог **Фредерік Г. Бантинг** разом із шотландським лікарем і фізіологом **Д. Дж. Р. Маклеодом**.

Фредерік Бантинг

Сер **Фредерік Грант Бантинг** (англ. *Frederick Grant Banting*) народився 14.11.1891 р. на фермі неподалік від Аллістона (Онтаріо, Канада). Він був молодшим з п'яти дітей в сім'ї Томпсона і Маргарет (Грант) Бантингів. У 1912 р. він вступив на богословський факультет Торонтського університету, але наприкінці того ж року зрозумів, що його більше цікавить медицина, тому перейшов до університетської медичної школи. У 1916 р. він закінчив її, отримавши ступінь бакалавра медицини. Протягом наступних двох років Ф. Бантинг працював військовим хірургом в Англії, потім у Франції, де під час Першої світової війни отримав тяжке поранення. Після закінчення війни Ф. Бантинг повернувся до Торонто, де два роки працював дитячим хірургом, потім відкрив приватну хірургічну клініку в м. Лондон (Онтаріо). У 1920 р. він зайняв посаду асистента професора в медичній школі університету Західного Онтаріо і одночасно проводив наукові дослідження під керівництвом нейрофізіолога Ф. Р. Міллера.

Саме тоді друг дитинства Бантинга помер від захворювання, яке тепер називається цукровий діабет. Цей трагічний випадок послужив поштовхом для пошуку ліків від цієї хвороби.

Що ж було відомо на той час про хворобу *цукровий діабет*?



Фредерік Бантинг (1891–1941)

Цукровий діабет було описано ще в I ст. н. е. римськими лікарями *Цельсом* і *Аретом*, які відзначали в деяких хворих рясне сечовиділення, надмірну спрагу і втрату ваги. У XVII ст. англійський лікар *Томас Уїлліс* помітив, що в пацієнтів із такими симптомами сеча має солодкуватий смак. У 1776 р. англійський лікар *Добсон* з'ясував, що солодкуватий смак сечі хворих пов'язаний з наявністю в ній цукру, і з цієї дати, власне, діабет почали називати *цукровим діабетом*. Пізніше, в XIX ст., було встановлено, що в тонкому кишечнику має місце перетворення крохмалю в *глюкозу*, яка спочатку надходить у кров, а потім із кровоносного русла – в печінку, де і відкладається у формі *глікогену* (крохмалеподібної речовини, що складається із залишків молекул глюкози, з'єднаних в ланцюги).

На той час вже існували докази на користь того, що захворювання цукровим діабетом якимось чином пов'язано з *підшлунковою залозою*. Про це свідчили, перш за все, дані про анатомію цієї залози, одержані після смерті хворих людей від діабету. У 1889 р. німецькі фізіологи *Йозеф фон Мерінг* і *Оскар Мінковський* видалили підшлункову залозу в собак, а потім спостерігали в них різке підвищення концентрації глюкози в крові і сечі (де її не повинно бути), а також наявність симптомів, подібних до клінічних проявів цукрового діабету в людей, тобто вони вперше створювали в тварин цукровий діабет, видаливши підшлункову залозу. У 1889 році *Пауль Лангерганс* під час мікроскопічного дослідження підшлункової залози виявив характерні скуп-

чення клітин, які назвав «острівцями», але їх значення для організму пояснити не зміг.

Наявність активної речовини в підшлунковій залозі було виявлено в 1909 р., а в 1916 р. для неї було запропоновано британським фізіологом А. Шарпі-Шафером назву – інсулін (*insula* – острів). Але доказів секреції інсуліну з підшлункової залози в кров і щодо механізму його дії не було.

Ф. Бантинг поставив собі за мету виділити з підшлункової залози цю речовину, яка б сприяла видужуванню хворих. Але спроби виділити таку речовину були невдалими. Цей гормон руйнувався протеолітичним ензимом, *трипсином*, ензимом *ацинозних клітин*. Це стало зрозуміло пізніше, коли було з'ясовано, що інсулін має поліпептидну будову.

Проте на той час вже було чітко відомо, що *підшлункова залоза* – орган із двома основними типами клітин. Один тип – це *ацинозні клітини*, що синтезують і секретують травні ензими, які виділяються в дванадцятипалу кишку і беруть участь у перетравленні компонентів їжі. Другий тип – *острівкові клітини (острівці Лангерганса)* синтезують гормон *інсулін* і виділяють його безпосередньо в кров. Інсулін сприяє поглинанню глюкози клітинами, де вона використовується як джерело енергії. Якщо клітини не можуть отримувати глюкози, то вони починають утилізувати жири, а саме жирні кислоти. Внаслідок цього виникає діабетичний кетоацидоз, коли в крові і тканинах людей підвищується вміст кетонових сполук і відбувається зміщення кислотно-лужної рівноваги в бік ацидозу. Такий стан призводить до летального фінішу.

У 1920 р. Ф. Бантинг прочитав статтю *Мозеса Баррона*, в якій було описано блокаду панкреатичного протоку жовчним камінням, внаслідок чого виникла атрофія ацинозних клітин залози. У Ф. Бантинга з'явилась ідея щодо стратегії виділення інсуліну, зокрема: перев'язати протоки підшлункової залози в собак, почекати п'ять-шість тижнів для руйнування ацинозних клітин, щоб у залозі не було ензимів, і виділити інсулін з острівців Лангерганса.

Ф. Бантинг висловив свою ідею Ф. Р. Міллеру, який запропонував розповісти про це фізіологу – професору Торонтського університету *Джону Дж. Р. Маклеоду* (англ. *John James Rickard Macleod*), який мав для дослідження необхідне обладнання і теж цікавився діабетом. Після де-

кількох візитів Ф. Бантинга до Д. Дж. Маклеода, останній погодився виділити йому для досліджень лабораторне приміщення і десять собак, а також помічника – лаборанта *Чарлза Беста* (англ. *Charles Herbert Best*), студента-медика, який добре володів методикою визначення вмісту глюкози в крові і сечі.

Тому Ф. Бантинг звільнився з університету Західного Онтаріо і переїхав до Торонто. В травні 1921 р. Ф. Бантинг і Ч. Бест приступили до серії експериментів із перев'язування протоки підшлункової залози в собак, в той час як Д. Дж. Маклеод поїхав відпочивати до Шотландії. До його повернення в Торонто в серпні цього ж року дослідникам вже вдалося екстрагувати інсулін з острівцевої тканини підшлункової залози собак після перев'язки її протоків, а потім ввести його хворій на кетоацидоз тварині і показати, що рівень глюкози в крові став нормальним, а в сечі глюкоза була відсутня.

Цього ж 1921 року Ф. Бантинг і Ч. Бест доповіли про результати своїх досліджень на засіданні клубу «*Фізіологічного журналу*» Торонтського університету, а в грудні виступили перед членами Американського фізіологічного товариства в Нью-Хейвені (штат Коннектикут). На цій доповіді був присутній і Д. Дж. Маклеод, який в подальшому використав усі можливості своєї кафедри, аби отримати й очистити велику кількість інсуліну. Для цього він підключив біохіміка *Дж. Б. Колліна*.

У січні 1922 р. в дитячій лікарні Торонто було вперше проведено успішне лікування інсуліном 14-річного хлопчика, в якого була важка форма цукрового діабету. Наступна серія клінічних досліджень дала можливість Ф. Бантингу визначити біологічну дію інсуліну і розробити основні рекомендації для його клінічного використання. Значну кількість інсуліну почали отримувати з підшлункової залози великої рога-тої худоби.

Наприкінці 1922 р. Д. Дж. Маклеод доповів про відкриття інсуліну на засіданні Асоціації американських лікарів і зробив заяву для преси, з якої випливало, що саме він відкрив інсулін, а колеги лише йому допомагали.

Замість того, щоб запатентувати метод на отримання інсуліну і згодом казково розбагатіти, Ф. Бантинг передав всі права на нього Торонтському університету. Пізніше права на виробництво інсуліну перейшли до Канадської

ради з медичних досліджень і вже наприкінці 1922 р. новий препарат з'явився на фармацевтичному ринку. Цукровий діабет як хвороба перестав бути летальним. Це унікальний випадок, коли новий лікарський засіб з'явився на ринку протягом одного року.

Багато століть люди не знали засобів для боротьби з цією хворобою, і діагноз «цукровий діабет» не залишав пацієнтові ніякої надії не тільки на одужання, але й на життя: без інсуліну – гормону, що забезпечує засвоєння тканинами глюкози, хворий організм існувати не може і приречений на повільне згасання.

Відкриття Фредеріка Бантинга і Джона Маклеода врятувало життя мільйонам хворих. І хоча цукровий діабет і до цього дня не є виліковним, завдяки інсуліну люди навчилися тримати цю хворобу під контролем.

Визнанням першого великого досягнення ХХ ст. в галузі фізіології та медицини була Нобелівська премія, присуджена Бантингу і Маклеоду в 1923 р. «за відкриття інсуліну». Бантинг є наймолодшим лауреатом Нобелівської премії в цій галузі (на момент вручення премії йому було 32 роки).

Обурений тим, що серед лауреатів не було прізвища Ч. Беста, Ф. Бантинг не хотів отримувати премію, але потім погодився і віддав Ч. Бесту половину грошей, прилюдно відмітивши внесок останнього у відкриття інсуліну. Члени Нобелівського комітету пізніше дійшли висновку, що Ч. Беста необхідно було також включити в число нагороджених.

У 1922 р. Ф. Бантинг написав докторську дисертацію за результатами своїх досліджень і отримав ступінь доктора медицини в Торонтському університеті. У 1923 р. влада провінції Онтаріо заснувала в Торонтському університеті Відділення медичних досліджень імені Бантинга і Беста, де Ф. Бантинг працював від 1930 р. Декретом Канадського парламенту Ф. Бантинг отримав довічну ренту. На його честь в Торонто було засновано також Дослідницький фонд імені Ф. Бантинга, Інститут імені Ф. Бантинга, Бантинговські меморіальні читання.

Перед Другою світовою війною Ф. Бантинг захопився авіаційною медициною, а саме дослідженням впливу на людину польотів на великих висотах. В 1940 р. він добровільно вступив до канадських військово-повітряних сил як офіцер зв'язку взаємодії. Він доставляв важли-

ві повідомлення з Канади до Англії. У 1941 р. (21 лютого) військовий літак, в якому летів Ф. Бантинг, зазнав катастрофу, і він загинув.

Король Георг V присудив Ф. Бантингу *дворянський титул (лицарське достоїнство)*, його також було обрано членом Лондонського королівського товариства, почесним членом Королівського коледжу хірургів, а також лікарів. Він отримав премію Рива в Торонтському університеті (1922 р.), премію Камерона і почесне право читати лекції в Единбурзькому університеті (1927 р.); медаль Флейвелла Королівського товариства Канади, почесні ступені в Куїнс-коледжі (Нью-Йорк) і Торонтському університеті. На його честь названий місячний кратер, астероїд (Banting) і медаль Бантинга Американської діабетичної асоціації від 1941 р. [1-3].

На знак визнання заслуг Ф. Бантинга Всесвітній день боротьби з діабетом відзначається в день його народження – 14 листопада.

Таким чином, ім'я *Фредеріка Г. Бантинга* назавжди увійшло не тільки в історію науки, але й в історію всього людства як людини, яка врятувала мільйони людей від смертельної недуги – *цукрового діабету*, що зараз успішно лікується введенням препаратів *інсуліну* (методику його одержання розробили *Ф. Бантинг і Ч. Бест*). Інсулін був першим протеїном (вірніше *поліпептидом*), для якого *повну амінокислотну послідовність* було встановлено *Фредеріком Сенгером* за що він отримав Нобелівську премію з хімії в 1958 р., а його просторову структуру – нобелівським лауреатом з хімії за 1964 р. Дороти Ходжкін (Dorothy Crowfoot Hodgkin).

Інсулін був також першим протеїном, який отримали для фармацевтичних цілей біотехнологічним методом із використанням рекомбінантних ДНК.

Другим нобелівським лауреатом з фізіології та/або медицини за 1923 р. був шотландський лікар і фізіолог *Джон Джеймс Ріккард Маклеод*.

Джон Маклеод (1886-1935)

Маклеод, Джон Джеймс Ріккард (Маклауд; англ. *John James Rickard Macleod*) народився 6.09.1876 в м. Клюні, неподалік від м. Данкельд (графство Перт, Шотландія) в сім'ї священика Роберта і Джейн Гатрі (Макуолтер) Маклеодів. Початкову освіту він отримав в Абердинській гімназії. У 1893 р. продовжив навчання в Коледжі Марішал при Абердинському



Джон Маклеод (1886–1935)

університеті, який закінчив у 1898 р. з відзнакою, отримавши ступінь бакалавра з медицини і хірургії, а також стипендію Андерсена для зарубіжного стажування. Наступний рік він провів у Лейпцизькому університеті в Німеччині, потім працював асистентом професора фізіології в Медичній школі при Лондонській клініці.

Від 1903 р. до 1918 р. Дж. Маклеод – професор фізіології в Університеті Вестерн-Резерв (тепер Кейз-Вестерн-Резерв) у м. Клівленд, США. Саме тут він починає досліджувати метаболізм вуглеводів і хворобу із сучасною назвою «цукровий діабет». Працюючи в цьому університеті, він розробив експериментальну модель глюкозурії (вміст глюкози в сечі, тоді як зазвичай вона там відсутня) і провів дослідження з визначення ролі центральної нервової системи в розвитку цукрового діабету. Він написав також численні статті з метаболізму вуглеводів і серію з 12 статей – з глюкозурії. У 1916 р. британський фізіолог Едвард А. Шарпі-Шефер запропонував назвати гіпотетичну речовину підшлункової залози, яка мала властивості знижувати цукор у крові, *інсулайном* (згодом Маклеод змінив цей термін на «інсулін»). Хоча Маклеод і бачив зв'язок між підшлунковою залозою і цукровим діабетом, проте не міг вірогідно визначити роль цього органа в розвитку захворювання. Розібратися в цьому йому допомогли ідеї і експерименти Ф. Бантинга.

Справа в тому, що Д. Дж. Маклеод у 1918–1928 рр. працював професором фізіології медичного факультету Торонтського університету в Канаді, де була чудова матеріально-технічна база для досліджень. Дякуючи йому, саме тут за допомогою Дж. Маклеода Ф. Бантинг отримав

необхідне обладнання, а також помічника Чарлза Беста для одержання інсуліну з підшлункової залози собак, про що йшлося в цій статті вище. Слід звернути увагу й на те, що Д. Дж. Маклеод згодом використав всі свої можливості на кафедрі, щоб за методикою, розробленою Ф. Бантингом і Ч. Бестом, одержати велику кількість інсуліну. В цьому йому допоміг біохімік Дж. Б. Коллін, який одержав спиртовий екстракт інсуліну з підшлункової залози бика, після чого інсулін почали отримувати з підшлункової залози великої рогатої худоби, забитої на бойні.

І вже наприкінці 1922 р. Медичною науково-дослідною лабораторією ім. Коннота Торонтського університету та фармацевтичною фірмою «Eli Lilly and Company», штат Індіана, США, було налагоджено комерційне виробництво інсуліну. Патентні права на виробництво інсуліну було передано Канадській Раді з медичних досліджень. Жоден із членів робочої групи науковців не отримав від цього ніякого зиску.

Після присудження Нобелівської премії як і Ф. Бантинг Д. Дж. Маклеод розділив свою премію «за відкриття інсуліну» і віддав половину одержаних грошей Дж. Колліпу.

Але повернемося до Дж. Маклеода, основні наукові роботи якого присвячено вивченню обміну вуглеводів і його регуляції. На основі численних фізіологічних досліджень він дійшов висновку, що в мозку існує регуляторний діабетичний центр, а гліконеогенез у печінці регулюється парасимпатичною нервовою системою.

Ці результати висвітлено в його численних публікаціях, серед яких слід відзначити монографію «Інсулін і його використання за діабету» («*Insulin and Its Uses in Diabetes*»), яку він опублікував у 1925 р. В 1926 р. вийшла його робота «Метаболізм вуглеводів і інсулін» («*Carbohydrate Metabolism and Insulin*»), а ще за два роки – цикл лекцій, які він прочитав у Принстонському університеті під назвою «Паливо життя» («*Fuel for Life*»).

У 1928 р. Дж. Маклеод отримав посаду професора – керівника фізіологічних досліджень в Абердинському університеті (Шотландія), де згодом став деканом медичного факультету. Він користувався повагою серед колег і студентів за свої організаторські здібності і людяність, високий рівень досліджень і педагогічної майстерності. Слід віддати належне його стійкості і мужності в останні роки життя, коли, незважаю-

чи на біль та інвалідність (тяжка форма артриту), він майже до самої смерті продовжував керувати дослідницькою роботою своєї лабораторії.

Помер Дж. Маклеод 16 березня 1935 р. в м. Абердин, Шотландія.

Після відкриття і виділення інсуліну Дж. Маклеод, крім Нобелівської премії в галузі фізіології і медицини разом з Ф. Бантингом (1923), був удостоєний багатьох нагород і почесностей, в тому числі премії Камерона (1923); він був членом Лондонського і Канадського королівського товариств, Американського фізіологічного товариства, Королівського канадського інституту, іноземним членом Філадельфійського коледжу лікарів, почесним академіком Королівської академії медицини в Римі, Королівського коледжу лікарів [4-6]. Його ім'я було введено в Канадський зал медичної слави (2012).

Відкриття і дослідження *інсуліну* виявилось важливим кроком в новому напрямі *біохімічної ендокринології* – вивченні регуляції обміну речовин на прикладі регуляції обміну вуглеводів. Ідея, яка дала початок цим фундаментальним дослідженням, належала *Бантингу*, але без об'єднання, рекомендацій і співробітництва, наданих *Маклеодом*, ці дослідження не змогли би досягти таких швидких і блискучих результатів. Відкриття інсуліну було грандіозним внеском у практичну медицину і дозволило зберегти життя тисячам і тисячам хворих на *цукровий діабет*.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ І СПОЛУК СТЕРОЇДНОЇ ПРИРОДИ

Наприкінці XIX і в першій половині XX ст. в розвитку біологічної і біоорганічної хімії величезну роль відіграли роботи зі встановлення структури низькомолекулярних природних сполук, таких як *стерини*, *терпени*, а також *гормони* і *вітаміни стероїдної природи*.

Значний внесок в цьому напрямі було зроблено німецькою школою хіміків-органіків, а саме Г. Віландом і А. Віндаусом.

Так, Нобелівську премію з хімії у 1927 р., фактично за біохімічні дослідження, отримав німецький хімік-органік і біохімік Генріх Віланд «за дослідження жовчних кислот і структуру багатьох подібних речовин».



Генріх Отто Віланд (1877–1957)

Генріх Отто Віланд

Генріх Отто Віланд (нім. *Heinrich Otto Wieland*) народився 4.06.1877 р. в м. Пфорцхайм (земля Баден) в сім'ї фармацевта Теодора і Елізи (Блом) Віландів. Отримавши початкову і середню освіту в місцевих школах, він вивчав хімію в університетах Мюнхена, Берліна і Штутгарта. В 1901 р. йому було присуджено докторську ступінь у Мюнхенському технічному університеті, де він потім спочатку працював лектором, а в 1909 р. став ад'юнкт-професором, а через чотири роки Г. Віланд був призначений професором Мюнхенського технічного університету. У 1917–1918 рр. він працював в Інституті фізичної хімії і електрохімії кайзера Вільгельма в Берліні, де разом з Фрицем Габером брав участь у розробці хімічної зброї.

Після Першої світової війни *Г. Віланд* повернувся до Мюнхенського технічного університету на свою колишню посаду професора, яку займав до 1921 р., після чого протягом трьох років працював у Фрайбурзькому університеті. Із 1924 р. він знову працює в Мюнхенському технічному університеті вже на посаді завідувача кафедри органічної хімії і директора лабораторії Байєра, названої на честь відомого хіміка – нобелівського лауреата Адольфа фон Байєра. На цій посаді він працював до виходу на пенсію в 1950 р.

Протягом своєї наукової діяльності Г. Віланд займався багатьма проблемами і зробив

значний внесок до самих різних напрямів органічної хімії. З біохімічної точки зору цікавими були його роботи з дослідження окислення органічних сполук дегідруванням: він показав перетворення ацетатів в янтарну (буриштинуву) кислоту в дріжджах у відсутності кисню. Основні положення теорії окислення органічних сполук як відщеплення від них водню, тобто їх дегідрування, Г. Віланд сформулював у 1912 р. Він також з'ясував механізм участі в реакціях окислення залізовмісних каталізаторів як агентів дегідрування. Це вплинуло і на розвиток уявлення про біологічне окислення за участю ензимів дегідрогеназ. Отже, Г. Віланд вважав, що окислення багатьох органічних і неорганічних сполук відбувається через видалення з них атомів водню, тобто дегідруванням.

Майже в той самий час (1908 р.) відомий фізіолог і біохімік рослин Володимир Іванович Палладін у Санкт-Петербурзі висунув свою теорію біологічного окислення речовин, в якій особливе місце займав водень. Згідно з цією теорією в окисленні органічних речовин беруть участь рослинні пігменти (хромогени). Пігменти легко знебарвлюються за приєднання до них водню від органічних речовин, а потім за відщеплення від пігментів водню вони знову забарвлюються. Ці пігменти В. І. Палладін назвав «дихальними хромогенами». За наявності кисню і відповідних ензимів водень від відновлених пігментів може акцептуватися киснем. Теорія В.І. Палладіна виявилася вірною не тільки стосовно окислення органічних речовин у рослинах за участю пігментів, але й у тваринних організмах.

Отже, роботи Г. Віланда і В. І. Палладіна створили основу для сучасних теоретичних уявлень щодо механізму біологічного окислення і шляхів використання в живих організмах хімічної енергії.

Ще один напрям наукових досліджень, яким зацікавився Г. Віланд у 1912 р. і продовжував працювати в цьому напрямі все подальше життя, стосується хімії жовчних кислот – речовин, що містяться в жовчному міхурі і сприяють засвоєнню ліпідів. Використовуючи класичні методи органічної хімії, позбавлений можливості застосувати такі сучасні технології наукового дослідження, як спектрометрія, хроматографія і рентгенівський аналіз, Віланд зробив те, що пізніше описав як «довгий і невимовно виснажливий перехід через безплідну пустелю стук-

тури». Він показав, що холева, дезоксихолева і літохолева кислоти можуть бути перетворені в холанову кислоту. Це свідчило про те, що жовчні кислоти мають однаковий вуглецевий каркас, а відрізняються між собою тільки кількістю приєднаних до нього гідроксильних груп. Майже одночасно Адольф Віндаус перетворив холестерол у холанову кислоту і, таким чином, показав тісний зв'язок між жовчними кислотами і холестеролом. Тоді група вчених під керівництвом Віланда здійснила такий крок – розщеплення жовчних кислот. Були одержані, але не дуже переконливі, результати щодо розмірів вуглецевих кілець.

У 1932 р. англійські хіміки Отто Розенгейм і Геролд Кінг методом рентгенівської кристаллографії показали, що жовчні кислоти і холестерол є стероїдами, в основі структури яких є циклопентанпергідрофенантренове (стеролове) ядро, яке складається з конденсованих між собою трьох насичених шестичленних кілець і одного насиченого п'ятичленного кільця. Г. Віланд припустив, що, оскільки жовчні кислоти з'єднуються з жирами і вуглеводами з утворенням колоїдного розчину у воді, фізіологічна функція їх полягає в тому, що вони переводять нерозчинні у воді жири їжі в емульгований стан.

У 1927 р. за дослідження жовчних кислот Г. Віланду було присуджено Нобелівську премію з хімії. У своєму вступному слові від імені Шведської королівської академії Х. Г. Седербаум відзначив важливість робіт нобеліанта, підкресливши, що це «без сумніву є найскладнішою роботою, з якою будь коли зустрічалась органічна хімія». Він також зазначив, що «Г. Віланд виділив із жовчі насичену кислоту, яку можна вважати за вихідну речовину для синтезу всіх жовчних кислот». Це дослідження Х. Г. Седербаум порівняв з відкриттям, зробленим А. Віндаусом. «Коли А. Віндаус... отримав таку саму вихідну речовину, холанову кислоту, з холестеролу, це ясно свідчило про тісну взаємодію між холестеролом і жовчними кислотами».

Зараз відомо, що у гепатоцитах печінки холестерол перетворюється на жовчні кислоти – важливі компоненти жовчі, що беруть участь у перетравлюванні харчових жирів у кишечнику людини і тварин. Жовчні кислоти є гідроксильованими похідними холанової кислоти; до них належать такі сполуки: холева, дезоксихолева, хенодезоксихолева та літохолева кислоти. А їхню будову встановив саме Г. Віланд.

Впродовж всього життя Г. Віланд вивчав хімію речовин, які зустрічаються в живій природі: морфія і стрихніну, алкалоїдів кураре і лобелії, отруйних циклопептидів – фаллоїдину і аманітину з блідої поганки, а також пігментів крила метеликів (птеринів).

Між іншим, один з його трьох синів – Теодор – визначив точну структуру фаллоїдину, а донька вийшла заміж за Феодора Лінена, який в 1964 р. отримав Нобелівську премію в галузі фізіології і/або медицини «за відкриття, пов'язані з механізмом і регуляцією метаболізму холестеролу і жирних кислот». Тому Г. Віланда можна вважати родоначальником династії дослідників із вивчення стероїдних сполук.

Генріх Віланд багато зробив у своєму житті: він був енергійною людиною з надзвичайною працездатністю; полюбляв малювати, грати на музичних інструментах. Маючи надзвичайні енциклопедичні знання з хімії, вчений протягом 20 років був редактором журналу «Лібігс аннален дер хемі» («*Liebig's Annalen der Chemie*»), був членом багатьох наукових товариств: Лондонського королівського товариства, Американської національної академії наук, хімічних товариств Лондона, Румунії, Японії, Індії, Радянського Союзу, а також академії наук в Мюнхені, Геттінгені, Гейдельберзі і Берліні. У 1955 р. Німецьке хімічне товариство нагородило Г. Віланда першою премією Отто Гана за дослідження в галузі фізики і хімії. Він мав почесні ступені університетів Фрайбурга й Афін [7-11].

Отже, основні наукові досягнення Г. Віланда пов'язані з дослідженням хімії стероїдів, жовчних кислот, пігментів, а також біологічного окислення. Незалежно від А. Віндауса він встановив будову жовчних кислот і дослідив їхні властивості, а також запропонував формули холестеролу і холевої кислоти, які пізніше було уточнено А. Віндаусом, П. Г. Дільсоном і Л. С. Ружичкою. Можна вважати, що саме Г. Віланд започаткував хімію і біохімію стероїдних речовин, що і було відзначено почесною нагородою – Нобелівською премією. Наукова діяльність Г. Віланда – приклад використання знань і здібностей вченого для вирішення різноманітних, часто далеких одна від одної, але логічно супідрядних завдань, які він вирішував за участю і допомогою численних учнів і співробітників.

Одночасно з Г. Віландом дослідженням сполук стероїдної природи займався німецький

хімік-органік і біохімік Адольф Віндаус, який отримав Нобелівську премію з хімії в 1928 р. з таким формулюванням: «за роботи з вивчення структури стеринів й їх зв'язку з вітамінною групою».

Адольф Віндаус

Адольф Отто Рейнгольд Віндаус (нім. *Adolf Otto Reinhold Windaus*) народився 25 грудня 1876 р. в Берліні в родині текстильного фабриканта Адольфа і Маргарет (Ельстер) Віндаус, в сім'ї, далекої від науки. Хлопчик отримав середню освіту у французькій гімназії в Берліні, де головним чином вивчали літературу, а науці приділялося дуже мало часу. Але Віндаус, натхненний книгами про відкриття в галузі бактеріології, зроблених Робертом Кохом і Луї Пастером, вирішив стати лікарем. З цією метою він вступив у 1895 р. до Берлінського університету, а також ходив слухати лекції з хімії Еміля Фішера, який вмів запалити вогонь до науки, і про якого ми писали раніше [12]. Потім він продовжив навчання у Фрайбурзькому університеті, де вивчав хімію у відомого німецького хіміка Генріха Кіліані і, вирішивши розлучитися з колишніми планами про медичну кар'єру, написав дисертацію, присвячену серцевим отрутам, зокрема дигіталісу, за яку йому в 1899 р. був присвоєний докторський ступінь з хімії.

Відслуживши рік військовим в Берліні, Віндаус повернувся до Фрайбурга, де у 1903 р. став лектором, а три роки потому — асистент-професором. У 1913 р. він був призначений професором прикладної медичної хімії в Інсбрукському

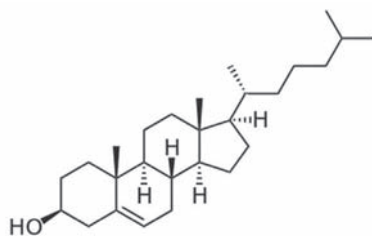


Адольф Віндаус (1876–1959)

університеті в Австрії, а у 1915 р. повернувся до Німеччини, зайнявши посаду професора хімії і директора лабораторії загальної хімії (нині Хімічний інститут) Геттінгенського університету, де пропрацював 29 років.

На початку наукової діяльності А. Віндауса цікавили *отрути* і він, як зазначено вище, вивчав токсини відомої рослини наперстянки – *дигіталісу*. *Дигіталіс* – *серцева отрута*, що являє собою суміш глікозидів. Слід відзначити, що структуру *дигітоксину*, одного з токсинів дигіталісу А. Віндаус зміг встановити лише в 1925 р., через 26 років після захисту докторської дисертації. У структурі *дигітоксину* є три шестичленних і одне п'ятичленне кільце, як і в структурі *холестеролу*, тобто він належить до групи *стеролів*. У 1909 р. А. Віндаус відкрив явище осадження дигітоніном холестеролу, а потім й інших стеролів.

Але головним напрямом досліджень, які проводив Віндаус, було встановлення зв'язку між біологічно важливими хімічними речовинами. Кіліані запропонував йому зайнятися вивченням будови *холестеролу*. В той час мало що було відомо про структуру та функції цієї широко розповсюдженої речовини, і Віндаус вважав, що вона має бути тісно пов'язана з іншими біологічними сполуками, відомими під назвою «стероли». Стероли (складні органічні сполуки, що не містять азоту і складаються з чотирьох плоских кілець із різними бічними ланцюгами) в різних формах зустрічаються в клітинах тварин, рослин, у т.ч. грибів. Найвідоміший з них, *холестерол*, було вперше виявлено в жовчному камені людини. Холестерол часто пов'язують із серцевими захворюваннями і атеросклерозом; він зустрічається у великій кількості в клітинах мозку й корі надниркових залоз.



Молекула холестеролу

Першою роботою А. Віндауса, присвяченою холестеролу, була його дисертація «*Про холестерол*», представлена в 1903 р. на конкурс із заміщення професорської посади у Фрайбурзь-

кому університеті. Але сталий успіх прийшов до нього після відкриття явища *осадження дигітоніном холестеролу*. В 1919 р. А. Віндаус із холестеролу одержав *холанову кислоту*, яку трохи раніше виділив Г. Віланд з жовчних кислот, довівши тим самим хімічну спорідненість холестеролу і жовчних кислот. Лише в 1932 р. вийшла робота, в якій А. Віндаус навів остаточну встановлену ним формулу *холестеролу*. Але й тоді залишалось нез'ясованим питання: чи відповідає хімічна спорідненість холестеролу і жовчних кислот біологічному зв'язку між цими сполуками.

У цей період наукової діяльності А. Віндаус зацікавився дослідженням *вітамінів* – *органічних речовин*, необхідних для нормального функціонування організму людини і тварин. Вітаміни активно досліджувались від 1897 р., починаючи з робіт Х. Ейкмана і вже у 20-х роках ХХ ст. вивчення вітамінів йшло активними темпами. Але будова вітамінів залишалась невідомою, а їх характеристика зводилась не далі впливу на фізіологічний стан людини і тварин. Так, давно було відомо, що захворювання на рахіт у людей зустрічається, як правило, в тих регіонах, де мало сонця. Виліковується воно певними жирами з печінки риб, що мають у своєму складі речовину, яку називали *вітамін D*. Виліковуються також ті хворі, яких опромінювали *ультрафіолетовим промінням*. У 1924 р. американський фізіолог *Альфред Гесс* доказав, що рахіт виліковують і різні види їжі, яку опромінювали ультрафіолетовим промінням. Це відкриття привело до створення теорії існування *провітаміну* – речовини, яка за дії, наприклад, ультрафіолетового проміння перетворюється у вітамін. Аналіз опромінених продуктів харчування показав, що провітамінами в них є *стероли*.

Як провідного спеціаліста зі стеролів А. Гесс запросив А. Віндауса до США з метою провести роботу з визначення хімічної структури *вітаміну D* і його *провітаміну*. А. Віндаус від самого початку вважав, що провітаміном вітаміну D є *холестерол*, оскільки останній під впливом ультрафіолетового опромінення набуває властивостей *вітаміну D*. При цьому в дослідному зразку була невелика домішка, яку в 1927 р. А. Гесс і А. Віндаус назвали *ергостеролом*. А чистий *вітамін D₂*, або *кальциферол*, було отримано за опромінення *ергостеролу* ультрафіолетом. У 1932 р. А. Віндаус і його колеги показали,

що провітаміном D є ще одна сполука – 7-дегідрохолестерол. Саме ця речовина, яку назвали вітаміном D₃, виявляла значну фізіологічну дію, оскільки вона утворюється природним шляхом в організмі людини і тварин. Пізніше А. Віндаус написав: «Із жодним іншим вітаміном процес дослідження не йшов такими дивними і болісними шляхами».

А. Віндаус також вивчав хімічну будову сапонінів, серцевих глікозидів та інших біологічно активних речовин.

У 1928 р. А. Віндауса було удостоєно Нобелівської премії з хімії. У вступному слові під час вручення премії від Шведської королівської академії наук Х. Г. Седербаум зазначив: «Внаслідок терплячої і висококваліфікованої роботи А. Віндаусу вдалося отримати в чистому стані декілька дигіталіс-глюкозидів й їхніх сполук... Таким чином, було доведено, що ці серцеві отрути рослинного походження безпосередньо пов'язані, з одного боку, з холестеролом і жовчаними кислотами, а з іншого – з серцевою отрутою тваринного походження – буфотоксином, який з великим успіхом вивчав Генріх Віланд». Х. Г. Седербаум підкреслив також важливе значення досліджень А. Віндаусом хімічної структури вітаміну D.

Деяко раніше в співдружності з біохіміком Францем Кноопом А. Віндаус вивчав реакцію взаємодії цукрів з аміаком з метою перетворити вуглеводи в амінокислоти. Продукти реакції виявились похідними імідазолу; їх аналіз дав можливість виявити амінокислоту гістидин і його амін – гістамін, який спричинює розширення кровоносних судин і відіграє певну роль у виникненні алергії і запальних процесів. Цими дослідженнями зацікавився концерн «I. G. Фарбеніндустрі» та інші німецькі хіміко-фармацевтичні компанії, які забезпечили А. Віндауса всім необхідним для подальших робіт з дослідження гістаміну.

У цей час два нідерландські хіміки Б. К. П. Янсен і У. Ф. Донат припустили, що до складу вітаміну В₁ – тіаміну входить імідазольне кільце. Але А. Віндаус довів, що в цьому вітаміні, окрім кільця тіазолу і кільця піримідину, є атом сірки, але немає імідазольного кільця. Пізніше вчений вивчав будову колхіцину, який використовували для лікування онкологічних захворювань. У 1932 р. А. Віндаус встановив структуру стеролового кільця і це дозволило його асистенту Адольфу Бутенандту розкрити

будову статевих гормонів, за що він й одержав Нобелівську премію з хімії.

Після 1938 р. А. Віндаус науковими дослідженнями не займався, а в 1944 р. пішов у відставку з Геттінгенського університету.

Помер вчений в 1959 р. у віці 82 роки у Геттінгені. За словами його учня Г. Інґхоффена, він був вимушений «випустити з рук хімічний посуд».

А. Віндаус мав багато нагород, в тому числі медаль Луї Пастера Французької академії наук (1938 р.), медаль Гете Інституту Гете і німецький державний великий орден «За заслуги» із зіркою (1956 р.). Він був удостоєний почесних ступенів Геттінгенського, Мюнхенського, Фрейбурзького і Ганноверського університетів [13-16].

Фундаментальні і широкомасштабні роботи Адольфа Віндауса з вивчення структури стероїдів, особливо холестеролу, дали йому можливість встановити формули холестеролу і холевої кислоти, вітаміну D₂ і бруто вітаміну В₁. Головною заслугою хіміка-органіка перед біохімічною наукою є те, що він розпочав велику роботу з дослідження структури і біологічного значення вітамінів групи D.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЇ І БІОХІМІЇ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ

Дослідження сполук стероїдної природи продовжив Адольф Бутенандт – німецький хімік-органік, біохімік і фізіолог. Він вивчав і довів структуру статевих гормонів, за що й отримав Нобелівську премію з хімії за 1939 р., розділивши її із швейцарським хіміком-органіком Леопольдом Ружичкою. Останній отримав премію «за дослідження терпенів, органічних сполук, які було знайдено в оліях рослин».

Адольф Бутенандт

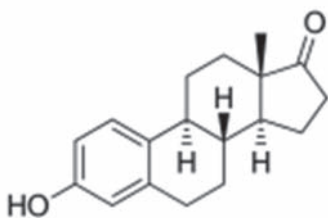
Адольф Фрідріх Йоганн Бутенандт (нім. *Adolf Friedrich Johann Butenandt*) народився 24.03.1903 в Лее (зараз частина міста Бремергафен) в родині гамбурзького бізнесмена Отто і Вільгельміні (Томпторд) Бутенандт. Після закінчення середньої школи в Бремергафені в 1921 р. Адольф вступив до Марбурзького університету, де вивчав хімію і біологію. Потім він продовжив своє навчання в Геттінгенському університеті в Адольфа Віндауса. Лекція про використання молекули холестеролу в численних біологічних процесах, яка була прочитана А. Віндаусом в



Адольф Бутенандт (1903–1995)

1924 р., стала вирішальною для обрання А. Бутенандтом наукового напрямку досліджень. Пізніше він згадував: «*І форма, і зміст лекції... відповідали моєму власному науковому шляху, який я шукав – на межі хімії та біології*». Докторський ступінь з хімії А. Бутенандт отримав у 1927 р. у Геттінгенському університеті за дослідження ротенона – сполуки, яка використовується в інсектицидах, і став асистентом в університетському Інституті хімії.

Приблизно в той самий час керівник науково-дослідного відділу хіміко-фармацевтичної фірми «Шерінг корпорейшн» Вальтер Шоллер звернувся до А. Віндауса з проханням допомогти йому в проведенні досліджень хімічної структури жіночих статевих гормонів. А. Віндаус запропонував провести цю роботу А. Бутенандту, що вирішило подальшу долю останнього. Фармацевтична фірма надала йому концентровані екстракти біологічно активної гормональної речовини, яку було одержано із сечі вагітних жінок. Із цього матеріалу А. Бутенандт у 1929 р. виділив у кристалічному стані жіночий статевий гормон, який назвав фолікуліном, оскільки він утворюється у фолікулах яєчника. Пізніше гормон отримав назву естрон, який є естрогеном; стимулюючи розвиток жіночих статевих ознак, він визначає особливості будови жіночого організму.



Молекула естрону

Саме тоді, незалежно від А. Бутенандта, американський біохімік Едуард Дойзі синтезував естрон і отримав його в кристалічному стані (Е. Дойзі отримав Нобелівську премію з фізіології та медицини в 1943 р. за відкриття хімічної структури вітаміну К). А в 1931 р. А. Бутенандт і колеги підтвердили відкриття другого жіночого статевого гормону – естрогену, зроблене у Великій Британії Г. Ф. Мерріаном. Цей гормон було названо естріолом.

У тому самому 1931 р. А. Бутенандт із колегами виділили і хімічно ідентифікували чоловічий статевий гормон, одержали його в кристалічному стані і назвали андростероном. Пізніше було доказано, що за хімічною структурою він споріднений з основним чоловічим статевим гормоном – тестостероном.

У 1931 р. А. Бутенандт став приват-доцентом (позаштатним викладачем) на кафедрі біологічної хімії, виконуючи одночасно обов'язки керівника лабораторії неорганічної і органічної хімії в Геттінгенському університеті. В 1933–1936 рр. він був професором хімії і директором Інституту органічної хімії при Вищій технічній школі в Данцігу.

У 1936 р. Макс Планк, президент Товариства кайзера Вільгельма – установи, яка контролювала всі наукові дослідження в Німеччині, запропонував А. Бутенандту стати директором Інституту біохімії кайзера Вільгельма (тепер Інститут Макса Планка) в Берліні, а після переїзду Інституту до Мюнхена він став професором фізіологічної хімії Мюнхенського університету (1956–1972 рр.). Після виходу у відставку А. Бутенандт був удостоєний звання почесного професора цього університету.

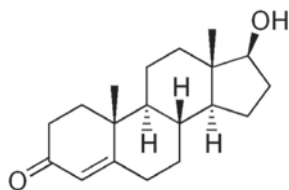
Але повернемося до наукової діяльності А. Бутенандта. Отримавши естрогени і андростерон в чистому стані, він поставив собі за мету встановити точну хімічну структуру естрогенних гормонів – естрону і естріолу. Кристалграфічний аналіз за допомогою рентгенівського випромінювання дав можливість припустити наявність структурного зв'язку цих гормонів зі стеролами типу холестеролу. Використовуючи спектрографічний і хімічний аналіз, А. Бутенандт із колегами в 1932 р. доказали, що біологічна активність естрону і естріолу залежить від подвійних вуглецевих зв'язків у циклічній структурі молекули стеролу, а ядром кожного гормону є кільце фенантрена, яке містить дві метильні групи.

Це відкриття мало особливе значення, оскільки показало, що *жіночі статеві гормони і стероли (холестерол і жовчні кислоти)* хімічно споріднені. Пізніше було виявлено, що саме *холестерол* є вихідною хімічною сполукою для синтезу чоловічих і жіночих статевих гормонів в організмі людини.

У 1934 р. А. Бутенандт і його колеги отримали в кристалічному стані *прогестерон* – гормон, який готує матку до імплантації заплідненого яйця. Вони доказали, що *прогестерон* і його похідне *pregнандіол*, одержаний із сечі вагітних жінок, також хімічно споріднені. П'ять років потому він синтезував *прогестерон* з його попередника – *холестеролу*.

Бутенандт зі співробітниками допомогли з'ясувати і структуру *андростерону*, виявивши, що в ньому міститься на 1 атом вуглецю більше, ніж в *естрогенах*, і на 8 атомів водню більше, ніж в *естроні*. Вони також встановили, що подібно естрогенам, андростерон є також *стеролом*.

У 1935 р. *Ернст Лако* віділив з ячок бика головний чоловічий гормон – *тестостерон* у кристалічному стані. Того ж року *А. Бутенандт* і *Л. Ружичка* незалежно один від одного синтезували *тестостерон* з його біологічного попередника – *холестеролу*. А. Бутенандт встановив, що чоловіча гормональна активність визначається подвійним зв'язком між 4-им і 5-им атомами вуглецю в стероловому ядрі. Якщо подвійний зв'язок наявний між 1-им і 2-им атомами вуглецю, то виникають *жіночі естрогени*. Тобто, він відкрив біохімічний шлях взаємоперетворення чоловічих і жіночих статевих гормонів завдяки тому, що в основі цих гормонів лежить *стеролове ядро*.



Молекула тестостерону

Відкриття А. Бутенандтом цих специфічних хімічних перетворень, пов'язаних з біологічною активністю, було одним із найважливіших аспектів у його дослідженні хімії статевих гормонів.

У 1939 р. Адольфу Бутенандту було присуджено Нобелівську премію з хімії «За роботи зі статевих гормонів», яку він розділив з Леополь-

дом Ружичкою. В цей час почалась Друга світова війна і Бутенандт отримав премію в Стокгольмі тільки в 1949 р.

У роки війни вчений продовжував працювати в Інституті біохімії в Берліні, де разом із зоологом *Альфредом Куном* досліджував проблему генетичного регулювання біосинтезу пігментів ока в комах. Їм пощастило довести, що специфічні гени несуть відповідальність за синтез специфічних ензимів, які є каталізаторами в процесі утворення пігментів ока з амінокислоти *триптофану*. Ці очні пігменти склали новий клас біологічно активних сполук. Проведене Бутенандтом вивчення гіпотези «один ген – один ензим» збіглося в часі з дослідженнями цього питання американськими вченими – майбутніми нобелівськими лауреатами *Джорджем У. Бідлом* і *Едуардом Л. Тейтемом*.

Після війни Інститут біохімії кайзера Вільгельма переїхав до Тюбінгена і А. Бутенандт був призначений професором фізіологічної хімії. В 1953 р. разом зі своїм колегою *Петером Карлсоном* він вперше віділив у кристалічному стані гормон комах – *екдизон*, який також виявився похідним *холестеролу* і спорідненим зі статевими гормонами ссавців.

Із переїздом Інституту біохімії кайзера Вільгельма до Мюнхена в 1956 р. А. Бутенандт був призначений професором фізіологічної хімії Мюнхенського університету. Тут він одержав *бомбікол* – речовину, яка належить до нового класу біологічних сполук, названих *феромонами*, і встановив його природу.

Помер А. Бутенандт 18 січня 1995 р. в Мюнхені у віці 91 рік.

Від 1960 р. до 1972 р. А. Бутенандт був президентом Товариства Макса Планка. Він мав багато нагород, серед яких Великий хрест ордена «За федеральну службу» уряду ФРН (1959 р.), французький орден Почесного легіону (1969 р.), медаль Адольфа фон Харнака від Товариства Макса Планка (1973 р.). Крім того, вчений мав почесні ступені університетів Граца, Лідса, Мюнхена, Мадрида і Тюбінгена, а також був почесним членом Нью-Йоркської академії наук, Японського біохімічного товариства, академії наук Австрії і Франції, Лондонського королівського товариства [17-20].

Таким чином, продовжуючи роботи своїх славетних попередників в галузі дослідження стеролів – Г. О. Віланда і А. О. Віндауса – Адольф

Бутенандт зробив значний внесок у розшифровку хімічної структури жіночих і чоловічих статевих гормонів, а також механізму їх перетворення. Він також був прихильником гіпотези «один ген – один ензим».

Другим нобеліантом за 1939 р. з хімії був швейцарський хімік-органік хорватського походження *Леопольд Ружичка*, якому було присуджено премію «за роботи з поліметиленив і вищих терпенів».

Леопольд Ружичка

Леопольд Ружичка (хорв. *Lavoslav (Leopold) Ružička*) народився 13.09.1887 р. в сім'ї бондаря Стjepана Ружички і Амалії (Север) Ружички в Австро-Угорщині в хорватському місті Вуковарі. У 1891 році, після смерті батька, Ружичка з матір'ю і братом переїхали до родичів у Осіек. Тут майбутній учений закінчив початкову школу і гімназію. У 1906 р. Ружичка вступив до Технічного університету в Карлсруе в Німеччині. Завершивши вищу освіту в рекордний термін – всього лише за два роки, Ружичка під керівництвом *Германа Штаудінгера* (майбутнього нобелівського лауреата з хімії за 1953 р.) став готувати докторську дисертацію і в 1910 р. отримав одночасно інженерний диплом за роботу з дослідження кінетичної здатності кетенів і докторський ступінь за дисертацію «*Фенілметилкетен*» і відразу ж почав працювати асистентом у Штаудінгера.

У 1912 р. Штаудінгера було призначено директором Федерального технологічного інституту в Цюриху. Ружичка послідував за ним. Впродовж наступних чотирьох років він допо-



Леопольд Ружичка (1887–1976)

магав Штаудінгера в проведенні досліджень хімії природних інсектицидів, які синтезуються рослиною *Chrysanthemum cinerariifolium*, що врешті-решт сприяло розвитку промислового виробництва штучних пестицидів. Ружичка зацікавився хімією природних речовин і в 1916 р. оголосив Штаудінгера про своє рішення зайнятися самостійними дослідженнями, за що й був позбавлений підтримки з боку свого шефа.

У 1917 р. Ружичка став швейцарським громадянином. Того ж року німецька фірма з виробництва парфумів «*Гаарман і Реймер*» надала йому позику для розробки способу синтезу *ірона*, ароматичної речовини із запахом фіалок. Приблизно в цей самий час він посів посаду лектора Федерального технологічного інституту в Цюриху, яка була не вигідна з матеріальної точки зору, але відкривала молодому вченому доступ в інститутські хімічні лабораторії.

Із 1918 до 1921 р. Ружичка проводив дослідження за замовленням швейцарської хімічної фірми «Гессельшафт фюр хеміше індустрі» («Сіба А. Г.»), а в 1920 р. став лектором з хімії в Цюрихському університеті. Попри те, що в 1923 р. Федеральний технологічний інститут вибрав його професором, Ружичка все ще не отримував там платні. Тому в 1926 р. він став працювати в лабораторіях Женевської парфумерної фабрики.

У 1926 р. Ружичку було вибрано професором органічної хімії Утрехтського університету (Голландія). На цій посаді він працював до 1929 р., після чого повернувся до Цюриха як директор Федерального технологічного інституту, ставши наступником Ріхарда Куна. За ці роки Ружичка набув популярності завдяки дослідженням *терпенів* – органічних сполук, які були виявлені в рослинних оліях. Він також вивчав інші *аліциклічні (поліметиленові) сполуки*, кетони і багато інших речовин.

Для біохіміків дуже важливими були роботи Л. Ружички і його співавторів з *біосинтезу чоловічих статевих гормонів*. Так, на основі *холестеролу* в 1934 р. вони вперше синтезували гормон *андростерон*, а в 1935 р. – *тестостерон*, визначивши його молекулярну структуру. Ці роботи було проведено одночасно і незалежно від А. Бутенандта. Слід зазначити, що роботу було виконано завдяки істотній фінансовій підтримці швейцарської хімічної фірми Сіба АГ, що дало змогу розширити штат викладачів і виділити

більше коштів на наукову роботу у Федеральному технологічному інституті Цюріха.

У 1939 р. Л. Ружичка отримав Нобелівську премію з хімії з формулюванням «за роботи з поліметиленів і вищих терпенів». Цю премію з хімії було розділено з А. Бутенандтом, про якого йшлося вище.

Але початок Другої світової війни унеможливив поїздку до Стокгольму, тому премію Л. Ружичці було вручено шведським послом в 1940 р. на спеціальній церемонії в Федеральному технологічному інституті в Цюріху. А прочитати свою нобелівську лекцію в Стокгольмі вчений зміг лише через 5 років.

Незважаючи на те, що раніше Ружичка був досить аполітичною людиною, політика, що проводилась нацистською Німеччиною, і розширення меж Другої світової війни глибоко його стурбували. Під час війни він допоміг кільком вченим єврейської національності покинути окуповану нацистами Європу, а деяким надав притулок. Л. Ружичка активно допомагав югославському руху Опору, заснував швейцарсько-югославське товариство з надання допомоги жертвам війни, причому турбота про них виявлялася як під час військових дій, так і після їх завершення.

У післявоєнні роки Л. Ружичка присвятив багато часу колекціонуванню предметів мистецтва. Згодом він подарував свою колекцію Цюріхському художньому музею.

Л. Ружичка вийшов у відставку в 1957 р. з посади директора Федерального технологічного інституту (Цюріх), але продовжував працювати консультантом у різних швейцарських виробничих хімічних компаніях, роблячи все для укріплення зв'язку науки з виробництвом.

У відставці він став пристрасним садівником, особливо любив розводити рози й альпійські квіти. Про себе він говорив, що поєднує три професії – хіміка, садівника й мистецтвознавця, і кожна з них потребує повної віддачі.

Помер Леопольд Ружичка 26 вересня 1976 р. в Цюріху у віці 89 років.

Крім Нобелівської премії, Л. Ружичка був нагороджений медаллю Вернера Швейцарського хімічного товариства (1923 р.), медаллю Леблана Французького хімічного товариства (1928 р.), премією Станіслао Канніццаро Італійської національної академії наук (1936 р.), медаллю Шеєле Шведського хімічного товариства

(1938 р.) і медаллю Фарадея Британського хімічного товариства (1958 р.). Йому було присвоєно почесні ступені Гарвардського університету, а також університетів Базеля, Загреба, Парижа, Бордо, Праги, Глазго і Женеви. Ружичка був іноземним членом Американської академії наук і мистецтв, Югославської академії наук, Лондонського королівського товариства, американської Національної академії наук, Фламандської королівської академії наук, літератури і мистецтв, Сербської академії наук, академії наук СРСР і Польщі.

В історію біохімії Л. Ружичка увійшов як науковець, який синтезував з холестеролу чоловічі статеві гормони *андростерон* і *тестостерон*, визначивши молекулярну структуру *тестостерону* [21-23].

ГОРМОНИ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Роботи наступних нобеліантів, про яких необхідно згадати, були присвячені гормонам кори надниркових залоз, які також мають стероїдну будову. Так, в 1950 р. Нобелівську премію з фізіології та медицини було присуджено *Едуарду Кендаллу* разом з *Філіпом Хенчем* і *Тадеушем Рейхштейном* «за відкриття, що стосуються гормонів кори надниркових залоз, їхньої структури і біологічних ефектів».

Едуард Кендалл

Американський біохімік **Кендалл Едуард Келвін** (англ. *Edward Calvin Kendall*) народився 8.03.1886 р. в родині зубного лікаря Джорджа Стенлі і Еви Франсіс (Ебботт) Кендалл в Південному Норволку (штат Коннектикут). В середній школі в Стамфорді він зацікавився хімією, а також електрикою, технікою і математикою.

Від 1904 р. до 1908 р. Едуард навчався в Колумбійському університеті, де вивчав хімію і одночасно проводив наукову роботу. В 1908 р. він отримав ступінь бакалавра і вступив до аспірантури на кафедру біохімії цього університету. В своїй першій науковій роботі Е. Кендалл досліджував амілазу і показав, що її активність залежить від концентрації солей у кишечнику. В 1910 р. він отримав докторську ступінь в Колумбійському університеті.

Цього ж року Е. Кендалл почав працювати в детройтській фармацевтичній фірмі «*Парк-Девіс енд компані*» як хімік-дослідник, де йому



Едуард Кендалл (1886–1972)

було доручено виділяти *гормон щитоподібної залози* з її екстрактів. Але через п'ять місяців він прийняв пропозицію створити хімічну *лабораторію в лікарні св. Луки в Нью-Йорку*, де продовжив роботи з виділення гормонів з екстрактів щитоподібної залози.

На той час швейцарським хірургом *Теодором Кохером* вже було встановлено, що щитоподібна залоза виробляє спеціальні гормони. Роботи Т. Кохера були новаторськими і мали велике значення не тільки для медичної та біохімічної науки, але й для страждених всього людства. Саме тому *Кохер (Kocher) Еміль Теодор* (25.08.1841–27.07.1917) отримав Нобелівську премію з фізіології та/або медицини в 1909 р. «за роботи в галузі фізіології, патології і хірургії щитоподібної залози». Згодом було виявлено, що існує два гормони щитоподібної залози – *тироксин* і *трийодтиронін* – важливі для клітинного метаболізму через те, що впливають на поглинання кисню та енергетичні окислювальні процеси в організмі.

Перший екстракт-сирець щитоподібної залози для використання у клініці було одержано наприкінці XIX ст. німецьким біохіміком *Євгеном Бауманом*. А в 1913 р. Е. Кендаллу вдалося підвищити концентрацію гормонів в екстрактах щитоподібної залози в 100 разів. Терапевтичну ефективність таких екстрактів було показано на хворих з *гіпотиреозом* і *кретинізмом*. Але в клініці св. Луки ці роботи не було гідно оцінено, і тому в 1914 р. Е. Кендалл перейшов до дослідницької лабораторії *клініки Мейо в Рочестері* (штат Міннесота), де він продовжив дослідження щитоподібної залози, намагаючись виділити і очистити біологічно активний гормон. І це

йому вдалося – він отримав чистий кристалічний гормон зі спиртового розчину після його випаровування, який назвав *тироксином*. Пізніше Е. Кендалл запропонував хімічну формулу цього гормону, яка, на жаль, виявилась невірною. Разом зі співробітниками він також виділив трипептид *глутатіон*, який бере участь в багатьох біохімічних окисно-відновних реакціях, і встановив його структуру, довівши, що він складається із трьох амінокислот – *глутаміну*, *гліцину* і *цистеїну*.

У 1921 р. Е. Кендалл стає професором з біохімії в клініці Мейо і вирішує зайнятися виділенням та ідентифікацією *гормонів надниркових залоз*. Надниркові залози мають два шари – *мозковий* і *корковий*. Мозковий шар надниркових залоз секретує два основні гормони – *адреналін* і *норадреналін*. Клітини коркового шару синтезують понад 40 метаболітів, які різняться за структурою та біологічною активністю і мають назву *кортикостероїди*. Існує два види гормонів кори надниркових залоз: *глюкокортикоїди* (*кортизон* і *гідрокортизон*), які впливають на обмін вуглеводів, ліпідів і протейнів, а також *мінералокортикоїди*, що беруть участь в регуляції водно-сольового обміну. Кортизон і гідрокортизон знижують також ті біохімічні реакції, які спричиняють запальовальні процеси в тканинах, що виникають внаслідок ушкодження або інфекції.

Нестача гормонів кори надниркових залоз може призводити до тяжкої хвороби Аддісона. До 1920 р. було встановлено, що хірургічне видалення надниркових залоз в експериментальних тварин призводить до стану, подібному до хвороби Аддісона в людей. Було показано, що, використовуючи екстракт із тканин надниркових залоз, можна поповнити нестачу цих гормонів в організмі людини. Оскільки існує багато попередників гормонів надниркових залоз, їх виділення й ідентифікація – дуже складні завдання.

У 1934 р. Е. Кендалл повідомив, що він виділив з кори надниркових залоз у кристалічному стані речовину, яку вважав одним із кортикостероїдів і назвав *кортизоном*. Після цього Е. Кендалл зі співробітниками виділив з кори надниркових залоз 22 різні стероїдні сполуки, більшість з яких виявились біологічно неактивними. В той же час вони виділили 6 активних речовин. Як у подальшому виявилось, речовина Е (*кортизон*) і F (*гідрокортизон*) разом із виділеним ним в 1950 р. *альдостероном* є головними

гормонами кори надниркових залоз. Зараз вважають, що «справжніми» стероїдними гормонами кори надниркових залоз (виділяються в кров і впливають на чутливі тканини) є *кортизон* (гидрокортизон), *кортикостерон* та *альдостерон*.

Хімічні дослідження кори надниркових залоз проводилися одночасно і незалежно як у Фонді Мейо (Рочестер, штат Міннесота) *Е. Кендаллом*, так і в Цюріху (Швейцарія) *Т. Рейхштейном*.

На початку 40-х років ХХ ст. *Е. Кендалл* було призначено членом Комітету з вивчення надниркових залоз при *Раді з медичних досліджень Американського управління наукових досліджень і вдосконалень*. *Е. Кендалл* мав організувати виробництво *кортизону* у великій кількості. Він вважав, що *кортизон* може бути цінним препаратом для лікування різних шкіряних і очних захворювань. Разом зі своїм співробітником *Філіпом Хенчем* *Е. Кендалл* показав, що *кортизон* можна використовувати для лікування такого важкого захворювання як *ревматоїдний артрит*. Потім було встановлено, що багато інших захворювань запальної природи лікуються *кортизоном*. Правду кажучи, хоча *кортизон* був дійсно ефективним у лікуванні *ревматоїдного артриту*, його застосування (як і *адренкортикотропного гормону*, *АКТГ*) часто спричинювало небажані ефекти – підвищення артеріального тиску, вмісту глюкози, ожиріння. Але як би то не було, поставлене перед *Е. Кендаллом* завдання одержати *кортизон* у великій кількості було надважливим і дуже складним.

До закінчення Другої світової війни *Е. Кендалл* зі співробітниками дослідили 30 із 38 етапів біосинтезу *кортизону*. На кінець 1945 р. в лабораторії *Е. Кендалла*, за участю *Льюїса Саретта*, був синтезований *кортизон*, але у невеликій кількості. І тільки через 2 роки після розробки простішого методу синтезу *кортизону* стало можливим його серійне виробництво фармацевтичною промисловістю США. На той час біохіміками з *Йельського* і *Каліфорнійського* університетів з екстрактів гіпофіза було виділено *адренкортикотропний гормон (АКТГ)*, який регулює синтез *кортикостероїдів* у *корі надниркових залоз*. У живих організмів ці сполуки синтезуються із *холестеролу*.

За свою роботу *Е. Кендалл*, *Ф. Хенч* і *Т. Рейхштейн* спільно отримали Нобелівську премію в галузі фізіології і/або медицини за 1950 рік саме «за відкриття, що стосуються гормонів кори

надниркових залоз, дослідження їхньої структури і біологічних ефектів». Свою частину премії *Е. Кендалл* поділив зі співробітниками, які брали участь у роботі над синтезом *кортизону*. У своїй нобелівській лекції *Е. Кендалл* відзначив: «Немає сумніву, що використання цього гормону (*кортизону*) буде все ширше й ширше. Він дає унікальний ефект за лікування *ревматоїдного артриту*, *ревматизму*, *bronхіальної астми* і *сінної гарячки (пропасниці)*, а також за лікування інших алергічних захворювань».

Хоча пізніше було встановлено, що *кортизон*, подібно до *інсуліну*, діє тільки до тих пір, поки його приймає пацієнт, але він не лікує хворобу, відкриття активності *кортизону* було великим кроком вперед. Подальші роботи привели до одержання сучасних знань про гормони кори надниркових залоз та до їх застосування в медицині.

Вийшовши у 1950 р. на пенсію, *Е. Кендалл* став професором-консультантом Принстонського університету, де продовжив свої дослідження.

Е. Кендалл помер 4 травня 1972 р. після важкого інфаркту.

Окрім Нобелівської премії, *Едуард Кендалл* отримав безліч нагород і почесних звань. Він був членом Національної академії наук США, Шведської королівської АН, отримав велику кількість премій і медалей різних університетів і американських асоціацій лікарів (премія Ласкера американської служби охорони здоров'я, премія Пассано Фонду Пассано в Сан-Франціско, а також перша премія газетної гільдії Нью-Йорка), деякі з них він одержав спільно з доктором *Хенчем*. Йому було присуджено почесні ступені низки університетів та інших наукових установ.

Ці нагороди було присуджено *Е. Кендаллу* за величезні заслуги перед науковою громадськістю і практичною медициною. Достатньо відзначити, що завдяки його науковим дослідженням в галузі вивчення *кортикостероїдів* промисловістю США було налагоджено випуск *кортизону*, і цей препарат став широко використовуватися в медичній практиці [24-27].

Другим нобелівським лауреатом із фізіології та медицини за 1950 р. був американський лікар *Філіп Ш. Хенч*.

Філіп Хенч

Хенч Філіп Шоуолтер (англ. *Philip Showalter Hench*) народився 28.02.1896 р. в Пітсбурзі (штат Пенсільванія) в родині філолога і



Філіп Хенч (1896–1965)

викладача Джекоба Бікслера і Клари Джон (Шоултер) Хенчів.

Закінчивши медичну школу Пітсбурзького університету в 1920 р., Ф.Хенч отримав медичний ступінь і протягом року працював лікарем-інтерном в шпиталі Пітсбурга, а в 1921 р. був прийнятий аспірантом в медичну школу Мінесотського університету в Рочестері. Тут він в 1923 р. став асистентом, в 1925 р. – членом наукової асоціації і в 1926 р. – головним лікарем у відділенні ревматичних захворювань. Саме в Рочестері Ф. Хенч почав вивчення діагностики і лікування ревматоїдних захворювань, особливо *ревматоїдного артрит*, який є хронічним захворюванням, що характеризується системним ураженням сполучної тканини, головним чином опорно-рухового апарату. Пацієнти з тяжкою формою хвороби, як правило, прикуті до ліжка.

У 1934 р. Ф. Хенч і його колега Чарлз Слокум опублікували результати своїх спостережень за хворими, відзначивши послаблення симптомів ревматоїдного артрит у разі захворювання жовтяницею, і припустили появу в організмі хворих невідомої субстанції Х. Подібне послаблення вони спостерігали і у вагітних жінок, вважаючи, що такою речовиною Х можуть бути жіночі статеві гормони.

На цей час Е. Кендалл виявив у клітинах коркового шару надниркових залоз глюкокортикоїди – *кортизон* і *гідрокортизон*, які були здатні блокувати біохімічні процеси, пов'язані із запальною реакцією тканини на ураження або інфекцію. І тоді, ще в 30-ті роки ХХ ст. Ф. Хенч і Е. Кендалл почали розглядати можливість лікування хворих на ревматоїдний артрит *кортико-*

стероїдами. Але пройшло понад 10 років, перш ніж ці речовини стали доступними для клінічних випробувань. У вересні 1948 р. Ф. Хенч і Ч. Слокум почали внутрішньом'язово вводити хворій з тяжкою формою ревматоїдного артрит *кортизон* (у вигляді суспензії кристалів у фізіологічному розчині) по 100 мг на добу. Згодом Ф. Хенч згадував, що *«протягом трьох днів стан хворої значно покращився і продовжував покращуватись до того часу, поки добова доза кортизону не знизилась до 25 мг»*. Це був перший клінічний доказ терапевтичної ефективності кортикостероїдів за ревматоїдного артрит.

Ф. Хенч і Е. Кендалл отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини в 1950 р. *«за відкриття, що стосуються гормонів кори надниркових залоз, їхньої структури і біологічних ефектів»*. Вони розділили цю нагороду з Т. Рейхштейном, який незалежно від них виділив й ідентифікував гормони кори надниркових залоз. У промові на презентації Горан Лілієстранд з Каролінського інституту передрікав *«нову епоху в лікуванні ревматоїдного артрит, що належить до групи захворювань, які вважають найтяжкими і такими, що погано лікуються»*.

Помер Ф. Хенч 30 березня 1965 р. в Очо-Ріос, Ямайка, США у віці 69 років.

Крім Нобелівської премії, Ф. Хенч отримав також премію Альберта Ласкера Американського наукового товариства здоров'я (1949 р.) і премію Пассано з медицини Фонду Пассано (1951 р.). Він був одним із засновників Американського товариства ревматологів і почесним членом Королівського медичного товариства в Лондоні, також мав почесні ступені низки університетів [29].

Третім нобеліантом з фізіології та медицини за 1950 р. був польсько-швейцарський хімік-органік і біохімік Тадеуш Рейхштейн.

Тадеуш Рейхштейн

Рейхштейн Тадеуш (пол. *Tadeusz Reichstein*) народився 20.07.1897 р. в Влоцлавеке (Польща) в польсько-єврейській родині інженера Ізідора і Густави (Брокман) Рейхштейнів. Ранні роки Тадеуш провів у Києві, де працював його батько. В 1905 р. родина переїхала спочатку до Берліна, пізніше – в Цюрих, і в 1914 р. Тадеуш і його батьки отримали громадянство Швейцарії. У 1922 р. він закінчив Федеральну (вищу) політехнічну школу в Цюриху (Федеральний техно-



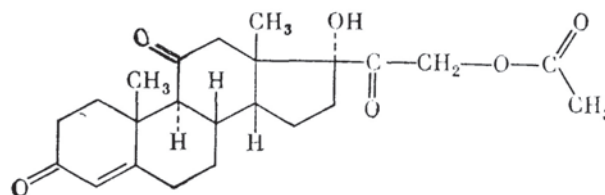
Тадеуш Рейхштейн (1897–1996)

логічний інститут), отримавши ступінь доктора філософії за дослідження з органічної хімії.

Цього ж року в цій школі Т. Рейхштейн разом з *Германом Штаудингером* (нобелівським лауреатом з хімії за 1953 р.) починає досліджувати хімічний склад ароматичних речовин кави, а пізніше і цикорію.

У 1931 р. його було призначено асистентом до *Леопольда Ружички*, а в 1933 р. він одночасно з англійськими хіміками-органіками У. Н. Хорсором і Е. Л. Херстом синтезував аскорбінову кислоту, про що ми згадували в нашій попередній статті [29]. Для промислового синтезу вітаміну С і тепер використовують саме *метод Рейхштейна*.

У 1938 р. Т. Рейхштейн отримав посаду професора фармацевтичної хімії і директора Фармацевтичного інституту при Базельському університеті в Швейцарії. Саме в цьому Інституті він провів серію експериментів з метою виділення і ідентифікації *гормонів надниркових залоз – стероїдних гормонів*. Ще в 1935 р. Т. Рейхштейн зі співробітниками виділив *альдостерон* (його структура була розшифрована в 1953–1954 рр.), а протягом наступних двох років ним було виділено ще дев'ять адреналових *кортикостероїдів*, включаючи *кортикостерон* (речовина Кендалла В) і *дезоксикортикостерон* (речовина Кендалла А). До 1942 р. вчені отримали вже 27 різних кортикостероїдів у кристалічному стані, а також розробили простий метод синтезу кортизону і гідрокортизону з природного попередника – дезоксихолевої кислоти, яку можна легко отримати із жовчі. В 1943 р. Т. Рейхштейн отримав патент на метод синтезу одного зі статевих гормонів.



Молекула кортизону

Т. Рейхштейн встановив, що біологічна активність кортикостероїдів пов'язана з особливостями будови першого кільця стеранового ядра і бічного ланцюга. А *Джордж Горн* із Гарвардської медичної школи вперше провів успішне лікування людей з хворобою Аддісона, використовуючи *комбінацію кортикостерону і дезоксикортикостерону*.

Саме за з'ясування хімічної структури гормонів кори надниркових залоз в 1950 р. Тадеуш Рейхштейн одержав Нобелівську премію з фізіології та медицини, поділивши її з Едуардом Кендаллом і Філіпом Ш. Хенчем. В нобелівській лекції Т. Рейхштейн з іронією назвав себе «*відданим садівником африканських рослин*», які він вирощував як для задоволення, так і з професійною метою. Для того, щоб знайти дешеву сировину для одержання кортикостероїдів, він отримувал екстракти біологічно активних речовин з африканських рослин.

У 1960 р. Т. Рейхштейна призначено директором Інституту органічної хімії Базельського університету, а в 1967 р. університет надав йому звання заслуженого професора.

Т. Рейхштейн був почесним доктором університетів Женеви, Цюріха, Базеля і Лідса. В 1952 р. він став почесним членом Лондонського королівського товариства, а в 1968 р. був нагороджений медаллю Коплі [30–32].

Помер Тадеуш Рейхштейн 1 липня 1996 р. в Базелі (Швейцарія) у віці 99 років. За час свого життя був найстарішим нобелівським лауреатом, і лише в 2008 р. *Рита Леві-Монтальчіні* дожила до старшого віку.

За свої 99 років життя Тадеуш Рейхштейн багато зробив у галузі біологічної хімії, а саме в дослідженні біологічно активних речовин – *гормонів і вітамінів*. Так, він зробив істотний внесок в отримання і дослідження *стероїдних гормонів*, особливо гормонів кори надниркових залоз. Незалежно від Е. Кендалла він *виділив кортизон і встановив його хімічну структуру*. Важливими є його роботи із синтезу *аскорбінової кислоти*,

а також із дослідження *серцевих глікозидів* рослинного походження.

Таким чином, перша половина ХХ ст. була плідною для досліджень біологічно активних речовин, а саме гормонів і вітамінів. Одними з перших дослідників гормонів були Ф. Бантинг і Д. Маклеод, які відкрили і виділили гормон острівкової частини підшлункової залози – *інсулін*, що дало поштовх для дослідження механізмів регуляції біохімічних процесів, нового напрямку біологічної хімії.

Наступним значним етапом у розвитку досліджень біологічно активних речовин в організмі людини були роботи хіміків-органіків Г. Віланда, А. Віндауса, А. Бутенандта і Л. Ружички, які приблизно в один і той самий час виділили і встановили хімічну будову *жовчних кислот, вітамінів групи D і статевих гормонів – жіночих і чоловічих*. Внаслідок наполегливої і висококваліфікованої роботи цих учених було встановлено, що всі перераховані сполуки мають стероїдну структуру і вихідною речовиною для їх синтезу в організмі є *холестерол*. Завдяки володінню сучасними на той час методами синтетичної хімії було синтезовано основне ядро стероїдних сполук – *циклопентанпергідрофенантрен*, який є однією із найскладніших сполук органічної хімії.

Продовженням досліджень високоактивних речовин стероїдної природи були роботи Е. Кендалла, Ф.Ш. Хенча і Т. Рейхштейна. Вони вперше синтезували і дослідили будову та біологічні ефекти гормонів кори надниркових залоз – *кортикостероїдів*. Вперше було розроблено метод промислового випуску гормону кортизону, який широко використовується для лікування запальних процесів.

Отже, на початку ХХ ст. хіміки-органіки дали в руки біохімікам знання відносно структури складних у хімічному відношенні, але таких важливих для організму людини біологічно активних речовин, як стероїдні сполуки. Тому завданням для наступних поколінь вчених-біохіміків було з'ясування механізму біосинтезу цих гормонів і вітамінів і їх значення для живих організмів. І з цими завданнями біохіміки гідно впорались.

DEVELOPMENT ON KNOWLEDGE OF HORMONE BIOCHEMISTRY IN THE WORKS OF THE NOBEL PRIZE LAUREATES OF THE FIRST HALF OF THE 20th CENTURY: F. G. BANTING, JOHN J. R. MACLEOD, H. O. WIELAND, A. O. WINDAUS, A. F. BUTENANDT, L. RUŽIČKA, E. KENDALL, P. HENCH, T. REICHSTEIN

R. P. Vynogradova, V. M. Danilova[✉],
S. V. Komisarenko

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;
[✉]e-mail: valdan@biochem.kiev.ua

The first half of the 20th century was marked by significant scientific advances in the study of hormones and vitamins. Among the first researchers working with hormones were F. Banting and J. Macleod, who discovered and characterized the pancreatic hormone insulin. This discovery catalyzed advances in the understanding of the mechanisms regulating biochemical processes - a new topic in the field of biological chemistry. The next important stage in the development of knowledge on biologically active substances was the works of organic chemists G. Wieland, A. Windaus, A. Butenandt and L. Ružička. They almost simultaneously identified and characterized the chemical structures of bile acids, vitamin D as well as female and male sex hormones. They found that all of these compounds are of a steroid nature and identified cholesterol as the starting material for their synthesis in the body. The studies of highly-active substances of steroid nature were continued by E. Kendall, F. Hensch and T. Reichstein. They synthesized and investigated the structure and biological effects of corticosteroids, the hormones produced in the adrenal cortex. They were first to develop a method for the commercial manufacturing of cortisone, a hormone which is widely used to treat inflammatory processes. Thus, in the first half of the 20th century, organic chemists gave biochemists knowledge on the structure of essential for the human body substances - steroid compounds.

Keywords: F. G. Banting, J. J. Macleod, H. O. Wieland, A. Windaus, A. Butenandt, L. Ružička, E. Kendall, P. Hensch, T. Reichstein, insulin, cholesterol, sex hormones, corticosteroids.

References

1. Banting Frederick G. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 55-58.
2. Banting Frederick Grant. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 39-40.
3. Frederick Grant Banting. Regime of access: https://en.wikipedia.org/wiki/Frederick_Banting.
4. Macleod John James Rickard. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 13-16.
5. Macleod John. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 393.
6. John Macleod – Biographical. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1923/macleod/biographical/>
7. Wieland Heinrich. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 260-262.
8. Wieland Heinrich. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 130.
9. Wieland Heinrich Otto. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 94.
10. Heinrich Otto Wieland. Regime of access : <https://uk.wikipedia.org/wiki>.
11. Regime of access : <http://www.chem.msu.su/rus/elibrary/nobel/1927-Wieland.html>.
12. Danylova TV, Komisarenko SV. Scientific investigations of the Nobel prize winner Emil Fischer as a launching pad for the development of biochemistry: a brief overview. *Ukr Biochem J.* 2018; 90(4): 135-142.
13. Windaus Adolf. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 282-284.
14. Windaus Adolf Otto Reinhold. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 134.
15. Windaus Adolf Otto Reinhold. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha Shkola, 1991. P. 95.
16. Regime of access : https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/VINDAUS_ADOLF_OTTO_RENGOLD.html.
17. Butenandt Adolf. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 209-211.
18. Butenandt Adolf Friedrich. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 107.
19. Butenandt Adolf Friedrich. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 79.
20. Regime of access : <http://www.physchem.chimfak.rsu.ru/Source/History/Persones/Butenandt.html>.
21. Ruzicka Leopold. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 324-326.
22. Ruzicka Leopold Stephan. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 384.
23. Regime of access : <https://indicator.ru/article/2018/04/18/leopold-ruzhichka/>
24. Kendall Edward. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: A-L: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 538-541.
25. Kendall Edward Calvin. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha shkola, 1991. P. 201.
26. Kendall Edward Calvin. Biologists: Biographical directory. K.: Naukova Dumka, 1984. P. 297.
27. Edward C. Kendall – Biographical. Regime of access : <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1950/kendall/biographical/>.
28. Hench Philip Showalter. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 649-652.
29. Danilova VM, Vynogradova RP, Komisarenko SV. The contribution of the Nobel Prize laureates to the development of dynamic biochemistry and bioenergetics. E. Buchner, A. Kossel, R. Willstätter, O. Meyerhof, A. Hill, O. Warburg, A. Szent-Györgyi. *Ukr Biochem J.* 2019; 91(1): 108-126.
30. Reichstein Tadeusz. Nobel Prize Laureates: Encyclopedia: M-Ya: Trans. from English M.: Progress, 1992. P. 282-285.
31. Reichstein Tadeusz. Prominent chemists of the world: Biographical reference book. Volkov VA, Vonsky EV, Kuznetsova GI. Ed. Kuznetsova VI. M.: Vyshcha Shkola, 1991. P. 371-372.
32. Reichstein Tadeusz. Regime of access : <http://n-t.ru/nl/mf/reichstein.htm>.