

# ИСТОРИЯ МОРФОЛОГИИ

© В.Л.Быков, 2013  
УДК 576.2(092)Лангерганс

*В.Л.Быков*

## ПАУЛЬ ЛАНГЕРГАНС — КОРОТКАЯ ЖИЗНЬ И БЕССМЕРТНЫЕ ОТКРЫТИЯ (к 125-летию со дня смерти)

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. В.Л.Быков), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

20 июля 2013 г. исполнилось 125 лет со дня смерти Пауля Лангерганса, а 25 июля прошлого года — 165 лет со дня его рождения. Эти юбилейные даты вновь напомнили нам о выдающемся ученом-морфологе, его блестящих научных достижениях и полной трудов короткой жизни.

**Семья, школа, университет.** Говорят, что Паулю Лангергансу самой судьбой было предназначено внести большой вклад в медицину, поскольку он появился и рос в семье врачей и ученых. Пауль Вильгельм Генрих Лангерганс-младший родился в г.Берлине (в то время столице Пруссии) 25 июля 1847 г. Он был старшим сыном доктора Пауля Августа Германа Лангерганса-старшего (1820–1909), уважаемого берлинского врача и местного политического деятеля, который в молодости бок о бок со своим другом Рудольфом Вирховым воевал на баррикадах во время берлинского восстания 1848 г. Оба они стали в 1861 г. основателями либеральной Немецкой прогрессивной партии, от которой избирались депутатами в городской Совет г.Берлина и в Прусский Ландтаг. Пауль-старший в течение всей своей жизни (как и Р.Вирхов) продолжал принимать активное участие в общественной и политической жизни, он был избран Почетным гражданином г.Берлина, с 1875 г. в течение 33 лет являлся также членом городского Совета Берлина и членом Попечительского Совета магистратуры, избирался депутатом Рейхстага, сенатором.

Мать Пауля Лангерганса-младшего — Анна Луиза Каролина Лангерганс, урожденная Кейбель (1824–1853), приходилась двоюродной сестрой известному гистологу и эмбриологу Францу Карлу Юлиусу Кейбелю (1861–1929). Поэтому в некоторых источниках [10, 28] отмечено, что Кейбель, возможно, оказал влияние на формирование взглядов Лангерганса, однако такое предположение кажется маловероятным, поскольку Кейбель получил звание доктора медицины в 1887 г., за год до смерти Пауля Лангерганса, а начал публиковать свои работы, которые принесли ему известность, много позже. Вслед за Паулем мать Лангерганса родила еще двух его сестер — Элизу и Гертруду, но в 1853 г. она умерла от туберкулеза.

Пауль Лангерганс-старший впоследствии вновь женился и стал отцом еще двух сыновей, они оба в дальнейшем посвятили себя также медицине — старший из них — Рихард Фридрих работал практическим врачом в г.Берлине и достиг поста одного из руководителей городского здравоохранения,

а младший — Эрнст Роберт пошел по стопам своего выдающегося брата Пауля — в течение многих лет он был ассистентом Р.Вирхова, работая в его знаменитой лаборатории, а в 1896 г. был избран профессором патологии Берлинского университета. В свое время пользовалась известностью его книга «Основы патологической анатомии», издававшаяся в 1891 и 1901 г.

Пауль-младший очень тяжело переживал утрату любимой матери, однако, к счастью, у него быстро установились теплые отношения с мачехой, которая всячески пыталась заменить ему мать и относилась к нему как к родному сыну, за что Лангерганс был благодарен ей всю свою жизнь. С 1858 г. Пауль Лангерганс стал посещать элитную гимназию «Серого монастыря» (Grauen Kloster), которую блестяще закончил в 1865 г. с освобождением от устных экзаменов за высокие результаты, достигнутые во время учебы.

Решив следовать семейной традиции, после окончания гимназии Пауль поступил в Йенский университет, где в течение трех семестров (до 1866 г.) изучал медицину под руководством блестящих профессоров, среди которых особенно выделялся Эрнст Геккель (1834–1919), известнейший естествоиспытатель-эволюционист, морфолог-эмбриолог и философ. Его Лангерганс особенно высоко ценил и в дальнейшем всегда называл «своим обожаемым учителем» [8]. Далее он продолжил свое обучение в Берлинском университете, где ему вновь очень повезло с учителями — он стал учеником выдающегося патолога Рудольфа Вирхова (1821–1902), с которым он был связан теплыми личными отношениями (хорошо зная его, как друга своего отца), а также сотрудника



Пауль Лангерганс — студент Берлинского университета

### Сведения об авторе:

Быков Владимир Лазаревич (e-mail: vbykov@spmu.rssi.ru), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии,

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

и ученика Вирхова известного патолога Юлиуса Фридриха Конгейма (1839–1884). Физиологию ему преподавал знаменитый Эмиль Дюбуа-Реймон (1818–1896) — ученый с мировым именем, основоположник электрофизиологии и оригинальный мыслитель.

**Открытие дендритных клеток эпидермиса и их дальнейшее изучение.** В 1867 г. Лангерганс сделал свое первое важнейшее открытие в лаборатории Р. Вирхова в Берлинском институте патологии, когда он все еще был студентом медицинского университета. Он изучал строение и иннервацию кожи с использованием метода окрашивания хлоридом золота, разработанного Ю. Конгеймом, который позволил ему идентифицировать нервные окончания в мальпигиевом слое эпидермиса. На препаратах, окрашенных этим методом, он описал также непигментные дендритные клетки в эпидермисе. Эти наблюдения 21-летний автор представил в статье «О нервах кожи человека», опубликованной в 1868 г. в журнале «Архив патологической анатомии, физиологии и клинической медицины» («Вирховский архив») [24].<sup>1</sup>

Описание вновь открытых им клеток было сделано исключительно точно и подробно. Свои наблюдения Лангерганс проиллюстрировал рисунками, которые по качеству и степени детализации топографии и структурных особенностей описанных им клеток полностью сопоставимы с современными микрофотографиями, полученными с высококачественных иммуногистохимических препаратов [23]. Поскольку считалось, что использованный метод окрашивания гистологических препаратов выявляет только нейральные элементы, Лангерганс первоначально считал, что эти клетки являются внутриэпидермальными рецепторами нервной системы. Однако в позднее опубликованной статье, озаглавленной «Поправки» [11, 35], он пересмотрел свои первоначальные взгляды и признавал, что эти клетки не обязательно связаны с нервной системой. Термин «клетки Лангерганса» был предложен в 1875 г. известным немецким гистологом, анатомом и патологом Фридрихом Меркелем (1845–1919).

Функциональная роль клеток Лангерганса в течение длительного времени оставалась загадкой для гистологов и дерматологов. J. Ferreira-Marques в своей статье 1951 г. [12] приводит более 120 ссылок на работы за период с 1868 по 1951 г., в которых обсуждаются природа и функция клеток Лангерганса, однако ни в одной из них не была правильно угадана их действительная роль. Электронно-микроскопические исследования этих клеток, проведенные М. Virbeck и соавт. [7], обнаружили в них особые органеллы в виде трубочек или ракеток, которые получили наименование гранул Бирбека. Позднее было установлено, что эти гранулы содержат лектиновый рецептор CD207, экспрессирующийся также на плазмолемме клеток Лангерганса, который был назван «лангерин» [39].

Прошло более века с открытия клеток Лангерганса, пока в 1973 г. американская исследовательница Инга Сильберберг обнаружила, что эти клетки имеют костномозговое происхождение и представляют собой форпост иммунной системы в коже [36]. Эти данные стимулировали усиленный интерес и породили большой поток исследований, посвященных клеткам Лангерганса в нормальных и патологически измененных органах человека и животных.

В настоящее время клетки Лангерганса являются наиболее детально изученными незрелыми дендритными клетками

(термин введен в 1973 г. [37]), которые обеспечивают распознавание, обработку и представление антигенов в иммунной системе человека и животных. Они обнаруживаются в эпидермисе и эпителии слизистых оболочек [2–5, 9, 13, 38]. Близкие по строению дендритные антиген-представляющие клетки выявлены в других тканях, в частности, в крови, лимфе, рыхлой волокнистой соединительной и лимфоидной тканях. Все они в совокупности, как доказали американский ученый Ральф Стейнман (1943–2011) и его сотрудники, составляют единую систему антиген-представляющих дендритных клеток в организме, играя первостепенную роль в регуляции реакций адаптивного иммунитета и толерантности. За это выдающееся открытие Р. Стейнману в 2011 г. была присуждена Нобелевская премия по медицине и физиологии. В последние годы учение о клетках Лангерганса развивается быстрыми темпами, расширяются представления об их развитии, строении, функции в норме и патологии, возможности использования в иммунотерапии [9, 38].

Оглядываясь назад, хочется задать вопрос: так ли уж неправ был П. Лангерганс полтора века назад, первоначально предположив, что описанные им клетки имеют рецепторную функцию и нейральное происхождение? Как мы знаем теперь, клетки Лангерганса действительно выполняют рецепторную функцию, однако она совершенно иного рода и связана с распознаванием, захватом, переработкой и представлением антигенов лимфоцитам. Хотя «нейральная» теория функции клеток Лангерганса в настоящее время отвергнута, сравнительно недавно было установлено, что они находятся в окружении чувствительных нервных окончаний, которые оказывают воздействие на их функцию путем секреции нейротрофинов [19].

**Открытие панкреатических островков и их дальнейшее изучение.** В 1867 г. Лангерганс под руководством Р. Вирхова начал работу над своей диссертацией, посвященной строению поджелудочной железы, которая в дальнейшем обессмертила его имя, однако, по иронии судьбы, выполнив примерно половину намеченных экспериментальных исследований, он внезапно полностью прервал свою работу. Причиной этого явилось его желание принять участие в конкурсе на соискание премии медицинского факультета Берлинского университета. Ради этой цели он направил всю свою энергию на исследование тактильных нервных окончаний в коже. За работу под названием «Микроскопические наблюдения патологических изменений тактильных телец при заболеваниях кожи и нервной системы», представленную на конкурс в августе 1868 г., он был удостоен университетской премии в 25 золотых дукатов. Годом позднее эта конкурсная работа была опубликована в журнале «Вирховский архив» [18].

Лишь завершив свою работу над конкурсной темой, Лангерганс вновь вернулся к диссертационным исследованиям, которые принесли ему наибольшую известность благодаря обнаружению панкреатических островков. До исследования Лангерганса сведения о микроскопической структуре поджелудочной железы оставались довольно ограниченными и скудными. Предполагалось, что она является чем-то вроде слюнной железы простого строения, расположенной в кишечнике (таково и ее немецкое название — *Vauchspeicheldrüse*). Фактически Лангерганс первым подробно описал гистологическое строение органа [31]. Он отметил различия в строении слюнных и поджелудочной желез и описал специфические особенности последней.

Среди прочих методов он использовал инъекцию смеси глицерина – берлинского синего в систему выводных протоков поджелудочной железы кролика и проследил их вет-

<sup>1</sup> В настоящей статье из соображений уменьшения ее объема научные работы П. Лангерганса цитируются выборочно. Полный список этих работ можно найти в [6, 18].

вление в органе. В своей диссертации Лангерганс подробно описал 9 различных типов клеток паренхимы поджелудочной железы, два из которых были ранее неизвестны. Первый из вновь описанных им типов — это centroacinarные клетки вытянутой формы, которые, как вскоре стало понятно, образуют участки вставочных протоков экзокринной части железы, смещенные внутрь концевых отделов (ацинусов).

Второй тип клеток характеризуется сравнительно мелкими размерами, неправильной полигональной формой, более слабым и гомогенным окрашиванием цитоплазмы, чем клеток остальной паренхимы органа, отсутствием в ней гранул, округлым ядром без ядрышка и расположением в виде пар или групп — «кучек» (Häufchen) по терминологии автора, размером 0,1–0,25 мм. Автор обратил внимание на большое число этих клеток, диффузно разбросанных по паренхиме железы [25]. Лангерганс не дал названия последнему клеточному типу и не имел достаточных оснований для определения функции этих клеток. Было высказано предположение, что они относятся к лимфоидной ткани или являются остатками эмбриональных структур. Защита диссертации Лангерганса на соискание ученой степени доктора наук в области медицины и хирургии на тему «Вклад в изучение микроскопической анатомии поджелудочной железы» [25] успешно прошла на медицинском факультете Берлинского университета Фридриха-Вильгельма 18 февраля 1869 г. Сам Лангерганс оценил итоги выполненной им диссертационной работы весьма скромно, подчеркнув в своем выступлении, что он ни в коей мере не считает полученные им данные результатами успешно завершеного исследования, в лучшем случае ему удалось представить некоторые наблюдения, которые показывают, что изученные объекты имеют куда более сложное строение, чем это принято было считать ранее [10]. Завершив диссертационную работу, Лангерганс не продолжил исследования поджелудочной железы — как он писал друзьям, ему пришлось отказаться от дальнейшего изучения столь благоприятного объекта, в частности, секреторного процесса в железе в основном вследствие полного отсутствия необходимого оборудования, которое могло бы поддержать железу в жизнеспособном состоянии в течение необходимого времени. Между тем, он сохранил живой интерес к исследованиям поджелудочной железы и многократно обсуждал их с коллегами.

Спустя почти 70 лет, когда всемирное значение открытия Лангерганса стало очевидным, текст этой диссертации был полностью переведен на английский язык и опубликован в США вместе с комментарием и описанием жизни ее автора [28]. Как ни странно, Р. Вирхов, являвшийся научным руководителем Лангерганса, никогда ни в своих многочисленных публикациях и выступлениях, ни на совещаниях не упоминал о результатах, полученных Лангергансом при исследовании поджелудочной железы.

После открытия Лангерганса прошло 24 года, когда французский гистолог из Университета Лилля Эдуард Лагесс (1861–1927) при изучении поджелудочной железы обнаружил в ней скопления мелких светлоокрашенных клеток и установил, что они идентичны описанным Лангергансом в 1869 г. в его диссертации. В своей статье, опубликованной в 1893 г., Э. Лагесс назвал скопления этих клеток островками Лангерганса (îlots de Langerhans) в память скончавшегося к тому времени Пауля Лангерганса и предположил, что они обладают эндокринной функцией. Описание Лангергансом панкреатических островков стало вехой в истории изучения сахарного диабета.

Работами ряда исследователей второй половины XIX — начала XX в. была установлена связь между островками Лангерганса и поддержанием концентрации глюкозы в крови. В частности, наш соотечественник талантливый патолог Л. В. Соболев (1876–1919), работавший в Военно-медицинской академии и высоко ценимый И. П. Павловым, в 1900 г. первым указал на то, что островки Лангерганса содержат вещество, которое можно использовать для лечения диабета и предсказал способ его получения. Однако попытки выделения такого вещества и его клинического применения оставались безуспешными (в основном вследствие примеси панкреатических ферментов), вплоть до работ канадских исследователей — хирурга Фредерика Гранта Бантинга (1891–1941) и его помощника Чарльза Герберта Беста (1899–1978), в то время 22-летнего студента-биохимика. В 1922 г. они предложили метод получения экстракта из островков, способного излечивать собак с экспериментальным сахарным диабетом, вызванным панкреатэктомией. С помощью химика Джеймса Коллипа (1882–1965) они смогли очистить этот экстракт, первоначально назвав его айлетинном (isletin, от англ. islet — островок), но в дальнейшем остановившись на другом термине, предложенном еще в 1909 г. — инсулине (от лат. insula — островок). В ходе работы по выделению и очистке инсулина Ф. Бантинг сотрудничал с физиологом из Торонтского университета проф. Дж. Маклеодом (1876–1935).

Полученный исследователями инсулин давал ранее не виданные лечебные эффекты у больных диабетом. Выдающиеся достижения, лежавшие в основе открытия инсулина, беспрецедентно быстро были оценены Нобелевским комитетом — уже на следующий год (в 1923 г.) Ф. Бантингу и Дж. Маклеоду была присуждена Нобелевская премия по медицине, тогда как заслуги Ч. Беста и Дж. Коллипа, активно участвовавших в получении инсулина, по иронии судьбы, не были достойно оценены. Ф. Бантинг, которому в это время было 32 года, стал самым молодым в истории Нобелевским лауреатом. Для восстановления справедливости он поделил свою часть премии поровну с Ч. Бестом, а Дж. Маклеод свою — с Дж. Коллипом. Второй раз Ф. Бантинг проявил достойное восхищения благородство, когда ради скорейшего внедрения в клиническую практику он не запатентовал инсулин (что могло принести ему сказочное богатство).

Молекулярная структура инсулина была раскрыта в 1955 г. британским биохимиком Фредериком Сенгером (Сэнджером), за что он был удостоен Нобелевской премии по химии за 1958 г. Еще одна Нобелевская премия (по медицине), связанная с инсулином, была присуждена в 1977 г. американке Розалин Ялоу (1921–2011) за разработку метода радиоиммунологического определения содержания этого гормона в плазме крови. С инсулина началась новая эпоха в биотехнологии: в 1978 г. инсулин стал первым человеческим белком, синтезированным генетически модифицированными бактериями. В последние годы ведется активный поиск методов получения биоинженерных эквивалентов островков Лангерганса для пересадки больным с сахарным диабетом, число которых в мире постоянно увеличивается (285 млн человек в 2010 г., 440 млн — по прогнозам на 2030 г.) [22]. Непрерывно растет и интерес к изучению островков Лангерганса: за последние 2 десятилетия количество публикаций на эту тему возросло примерно вдвое, достигнув 2000 статей в год, выходящих в журналах по диабетологии и эндокринологии. В 2009 г. был учрежден специализированный журнал «Островки» («Islets») — орган созданного в 2010 г. Общества (изучения) островков (Islet Society) [21].

**Изучение макрофагальной системы.** Готовясь к академической карьере, после завершения работы над диссертацией Лангерганс остался в лаборатории Вирхова еще на 1 год. До конца 1869 г. совместно с Фридрихом Гоффманом (1843–1924), будущим профессором Дерптского университета, который вскоре стал его близким другом, он изучал распределение в тканях, клетках и органах киновари (неорганического окрашенного в красный цвет соединения — сульфида ртути) после ее внутривенного введения кроликам и морским свинкам [14]. В этой работе, опубликованной в 1869 г. [29], было продемонстрировано, что частицы киновари, находящиеся в крови, захватываются лейкоцитами, а также клетками костного мозга и печени, но не эритроцитами. Таким образом, исследователи впервые выявили систему подвижных фагоцитов и фиксированных макрофагов, выполняющих защитную функцию и обеспечивающих захват и удаление из организма чужеродных частиц. Фактически П. Лангерганс совместно с Ф. Гоффманом стояли у истоков учения о защитной макрофагальной системе организма, в основе которой лежит явление фагоцитоза, позднее (в 1882–1883 гг.) открытого и подробно изученного Ильей Ильичом Мечниковым (1845–1916). И. И. Мечников полагал, что клетки, которым присуща функция фагоцитоза, образуют единую систему, названную им макрофагической. Близкое к этому понятие ретикулоэндотелиальной системы (в современном понимании — системы мононуклеарных фагоцитов) было выдвинуто и развито много позже в 1924 г. выдающимся немецким патологом Людвигом Ашоффом (1866–1942).

**Экспедиция на Ближний Восток.** В 1870 г. Лангерганс по предложению Р. Вирхова вошел в качестве врача и исследователя в состав экспедиции, возглавляемой известным географом Йоганом Самуэлем Генрихом Кипертом (1818–1899), которая направлялась на Ближний Восток и в Грецию. В экспедиции он занимался антропологическими и этнографическими исследованиями, заинтересовавшись ими под влиянием Вирхова, и изучал проказу [30].

Члены экспедиции покинули Германию в марте 1870 г., направившись в Египет, где они посетили Александрию и Каир; далее их путь лежал в Яффу и оттуда в Иерусалим. В апреле исследователи побывали в Иордании, в июне — в г. Бейруте, г. Дамаске, на Кипре, Родосе и в г. Стамбуле. Лангерганс проводил антропологические исследования, измеряя и зарисовывая черепа жителей Иерусалима, Иерихона, восточного берега реки Иордан. Он обратил внимание, что некоторые лица местных жителей удивительно сходны с лицами первых христианских святых. На основании своих исследований Лангерганс провел разделение жителей Святой Земли на антропологические группы. Результаты этих исследований опубликованы им в 1873 г. в журнале «Архив антропологии» [27].

Когда Лангерганс посетил колонии прокаженных в г. Иерусалиме в 1870 г., медицинский мир все еще ничего не знал о причинах этого заболевания — бича человечества с древнейших времен. Только тремя годами позже (в 1873 г.) норвежский исследователь А. Хансен впервые описал возбудитель проказы — *Mycobacterium leprae*. Лангерганс обследовал прокаженных, но, как и его современники, не смог разгадать этиологию этого заболевания. Свои наблюдения и выводы о проказе он подытожил в 1870 г. в статье «Проказа и прокаженные» [26]. В июле 1870 г. разразилась франко-прусская война (1870–1871 гг.), и экспедиция была вынуждена срочно вернуться в Германию.

**Франко-прусская война, работа в г. Фрейбурге и получение профессорского звания.** Когда Лангерганс вновь ока-

зался на родине, его научная деятельность временно приостановилась — уже в сентябре 1870 г. он вступил в действующую армию, где, вплоть до окончания войны (май 1871 г.), служил в качестве врача военного госпиталя. Завершив службу в армии, Лангерганс по ходатайству Р. Вирхова получил свой первый академический пост — должность прозектора кафедры патологии Фрейбургского университета. Одновременно он выполнял обязанности приват-доцента (лектора), а позднее — профессора кафедры патологии. Здесь Лангерганс продолжал свои исследования, несмотря на большую преподавательскую нагрузку.

Трехлетний фрейбургский период его жизни был очень плодотворным. Свои морфологические исследования в это время он проводил на разных объектах: его интересовало строение сердца амфибий, глаза миноги, иннервация кожи и связь строения костной ткани с функциональной нагрузкой, структура симпатических ганглиев, добавочных желез половых органов в возрастном аспекте. В 1873 г. на препаратах, обработанных четырехокисью осмия и окрашенных пикрокармином, Лангерганс провел исследование иннервации кожи, структуры кожных телец Мейсснера. Он обнаружил также слой зернистых клеток снаружи от мальпигиева слоя, который в дальнейшем был назван его именем (слой Лангерганса эпидермиса, или зернистый слой). Одна из последних крупных гистологических работ этого периода (вышла в свет в 1876 г.) была посвящена строению ланцетника, причем автору удалось обнаружить редких гермафродитных особей этого вида. Исследование строения миноги представляет собой книгу объемом 115 стр. с 11 иллюстрациями.

Казалось, что Лангерганса ждут блестящие перспективы — его академическая карьера складывалась очень успешно, а научная работа протекала исключительно плодотворно. В 1874 г., когда ему было всего 27 лет, он был удостоен звания полного профессора кафедры патологии. Однако радость талантливого молодого исследователя была недолгой — вскоре он узнал о своей болезни, которая полностью изменила его дальнейшую судьбу.

**Болезнь, лечение и переезд на Мадейру. Жизнь и исследования вдали от родины.** Спустя лишь несколько недель после получения профессорского звания Паулю Лангергансу был поставлен тревожный диагноз легочного туберкулеза — заболевания, которое в те времена оставалось практически неизлечимым. Его бактериальная природа еще не была установлена (это произойдет лишь в 1882 г.), а какое-либо эффективное лечение отсутствовало. Заболевание особенно огорчило и взволновало Лангерганса, поскольку он хорошо помнил как у него на глазах (тогда 6-летнего ребенка) от туберкулеза умерла мать, когда ей было всего лишь 29 лет. Говорят, что некоторые симптомы туберкулеза легких проявлялись у Лангерганса, начиная с 1872 г. [16], однако они его мало беспокоили, и он обратился к врачам лишь когда его состояние ухудшилось. По-видимому, Лангерганс заразился туберкулезом во время археологических и антропологических исследований в Греции и на Ближнем Востоке, а возможно, во время проводимых им патологоанатомических вскрытий.

Заболевание определило дальнейшую судьбу Лангерганса — впереди были годы лечения, отрыв от любимой работы, разлука с семьей и жизнь на чужбине. Больным туберкулезом в те годы, в первую очередь, рекомендовали проживание в местности с благоприятным, целебным климатом.

Получив шестимесячный отпуск для восстановления здоровья, Лангерганс направился в традиционные Европейские курортные места. Он лечился сначала в Швейцарии (Давосе

и Сильваплане), потом в Италии — на Капри, в Палермо и Неаполе. В последнем он полгода (в 1874 г. и первой половине 1875 г.) совмещал лечение с работой на зоологической станции, руководимой известным немецким ученым Антоном Дорном (1840–1909). В 1875 г. он проходил курс лечения на немецком курорте Баденвайлере, однако терапия не принесла успеха, и заболевание продолжало прогрессировать. В том же году Лангерганс подал прошение в университет о продлении своего отпуска для лечения, однако он был освобожден от своих обязанностей в университете, вплоть до полного выздоровления.

Получив отпуск, в октябре 1875 г. Лангерганс по совету врачей отплыл из Гамбурга на остров Мадейру (владение Португалии в Атлантическом океане у северо-западного побережья Африки севернее испанских Канарских островов), который и раньше, и до сих пор часто называют «земным раем» — он славится своим целебным и стабильным мягким океанским субтропическим климатом, который благоприятно сказывается на здоровье человека и способствует излечению от различных заболеваний. Он поселился в живописном уголке столицы Мадейры — г. Фуншале. Действительно, на Мадейре самочувствие Лангерганса быстро улучшилось, и у него прекратилась лихорадка. Как только болезнь немного отступила, он вновь вернулся к научной работе, причем тема его исследований пришла к нему сама из окружающей остров природы. Часто посещая гавань в г. Фуншале и рассматривая улов рыбаков, Лангерганс был поражен разнообразием морской фауны Мадейры и особенно заинтересовался беспозвоночными животными. Это новое направление его научных исследований было очень плодотворным и принесло результаты, которые, как полагают некоторые биографы ученого, хотя и не столь знамениты, как открытия панкреатических островков и дендритных клеток, но по своему объему и научной значимости должны вслед за ними справедливо занять третье место среди достижений Лангерганса [10, 17].

Действительно, Лангергансом была проведена большая серия исследований фауны Атлантических островов, включая Мадейру и Канарские острова, куда он отправился для получения дополнительного материала и где находился с 1878 по 1879 г. Основной научный интерес Лангерганса был сосредоточен на изучении морских червей. Обобщая результаты проведенных наблюдений, он опубликовал серию из четырех статей о червях, входящих в фауну Мадейры. В совокупности указанные статьи составили фундаментальный труд — их общий объем равен 227 стр. текста, иллюстрированного 12 раскладными вклейками, содержащими 207 красивых рисунков, включая цветные, выполненные рукой автора. В первых трех статьях он описал и классифицировал 153 различных вида щетинковых червей, из которых не менее 57 (около трети) были ранее неизвестны [10]. Один из открытых им видов он назвал *Vigchowia* в честь своего дорогого учителя и друга. Лангерганс провел сопоставительный анализ описанных им видов морских червей с видами, встречающимися в других географических зонах. Он предложил выделить 4 новых рода морских червей. В четвертой статье Лангерганс описал еще 20 ранее неизвестных видов червей. Объектами изучения Лангерганса были также немертины, щетинкочелюстные и аппендикулярии (планктонные оболочники). Проведенные Лангергансом исследования внесли столь существенный вклад в знания о морских беспозвоночных, что в признание его заслуг некоторые щетинковые черви еще при его жизни (в 1881 г.) были названы его именем (*Langerhansia*). Королевская академия в г. Берлине высоко

оценила вклад Лангерганса в изучение морских беспозвоночных, присудив ему премию размером в 2000 золотых марок.

В 1879 г., как только позволило здоровье, Лангерганс решил заняться медицинской практикой в г. Фуншале на Мадейре. Работая врачом, он оказывал медицинскую помощь не только местному населению, но и приезжим, которые прибывали из разных стран для лечения, в особенности своим товарищам по несчастью — больным туберкулезом, среди которых было много немцев. В 1882 г. до Мадейры дошли сведения об эпохальном открытии Роберта Коха (1843–1910), обнаружившего возбудителя туберкулеза, однако вслед за своим учителем Р. Вирховым Лангерганс недооценивал роль микроорганизмов в этиологии заболеваний, в частности, он отрицал бактериальную природу легочного туберкулеза, полагая, что он представляет собой неспецифическую форму хронического воспаления легких, связанную с наследственными факторами. В этом убеждении его еще сильнее укрепило то, что в его собственной мокроте, которую он направил Р. Коху для исследования, туберкулезные бактерии не были найдены. Как и следовало ожидать, занимаясь лечением туберкулеза, Лангерганс не мог не заинтересоваться всерьез этим заболеванием с научной точки зрения. Его материалы и размышления вылились в публикацию двух статей на эту тему. Первая из них касалась этиологии туберкулеза и была опубликована в 1884 г., вторая, вышедшая в 1888 г., — распространения туберкулезных бактерий по организму.

Среди больных туберкулезом, приехавших в г. Фуншал к Лангергансу для лечения из Германии, был богатый берлинский фабрикант Альфред Эбарт с семьей, хороший знакомый Пауля Лангерганса-старшего. Несмотря на лечение, заболевание у А. Эбарта быстро прогрессировало, и он скончался в 1883 г. В 1885 г. после окончания принятого в те годы двухлетнего траура П. Лангерганс женился на вдове А. Эбарта, 34-летней Маргарите Эбарт (1852–1933). Для венчания они с женой направились в г. Берлин, где Пауль, как выяснилось впоследствии, в последний раз встретился с отцом, мачехой, сестрами и братьями. Брак Лангерганса оказался счастливым, за свадьбой последовали, по словам Маргариты, 3 неопишимо счастливых года жизни на Мадейре.

Помимо научной и врачебной деятельности, Лангерганс проявлял большой интерес к острову Мадейра, его географии, истории, климату, населению. В 1885 г. он опубликовал справочник-путеводитель по острову, до сих пор непревзойденный по качеству и объему описания. В нем он высоко оценивал целебные свойства климата и образа жизни на острове. За основу своего путеводителя Лангерганс взял ранее выпущенный справочник Джеймса Йейт Джонсона, однако он существенно переработал и расширил его, добавив новые и более точные карты. В главе, посвященной климату острова, например, он привел данные собственных ежедневных измерений температуры воздуха за период с 1875 по 1883 г.

**Смерть человека и бессмертие его открытий.** В конце 1887 г. здоровье Пауля Лангерганса стало быстро ухудшаться, и ему пришлось оставить медицинскую практику. Он страдал от невыносимого кашля, одышки, постоянных головных болей, для облегчения которых был вынужден прибегать к приему морфия. У него развились отеки ног, периодически возникали нарушения памяти, иногда он останавливался на середине фразы и не мог ее закончить. Эти симптомы были связаны с прогрессирующей почечной недостаточностью вследствие инфекции почек, развившейся на фоне туберкулеза. Лангерганс умер от уремии 20 июля 1888 г. в г. Фуншале (Мадейра) за 5 дней до своего 41-го дня рождения. Он был оплакан своей семьей, пациентами и многочислен-

ными друзьями. Его коллега профессор-анатом из Йенского университета Карл Барделебен (1849–1919) опубликовал в основанном им журнале «Anatomischer Anzeiger» некролог, в котором написал, что Лангерганс был столь же талантливым, как и трудолюбивым, честным исследователем, человеком с открытым, ясным и привлекающим симпатии характером, верным и теплым другом. Несмотря на то, что он имел точное представление о своей болезни, радость труда и юмор никогда не покидали его [6]. Станным образом Р. Вирхов, которого Лангерганс всю свою жизнь считал учителем и старшим другом, вопреки принятому обычаю, не откликнулся некрологом на его смерть.

Лангерганс был похоронен на английском кладбище в г. Фуншале — в тихом и уединенном месте, которое он выбрал себе сам заранее, предчувствуя свою скорую смерть. Надпись на скромной могильной плите, выполненная на немецком языке, сообщает о датах и месте рождения и смерти профессора доктора медицины Пауля Лангерганса; она завершается эпитафией на греческом языке, цитатой из «Одиссеи» Гомера, которая гласит: «Не хотело мое сердце больше ни жить, ни видеть солнечный свет» [34].

Позднее на могиле были установлены две бронзовые мемориальные доски. На одной из них написано: «Немецкому врачу, который еще студентом в 1869 г. открыл в поджелудочной железе островки, названные его именем, заложив тем самым основы современных исследований диабета. Немецкое общество по изучению диабета, 1977 г.». Текст второй доски гласит: «Паулю Лангергансу, студенту медицины в Берлине, описавшему в 1868 г. клетки в коже человека, которые теперь носят его имя и находятся в центре международных дерматологических-иммунологических исследований. Немецкое дерматологическое общество к 100-летию со дня смерти Пауля Лангерганса 20 июля 1988 г.».

Память о Пауле Лангергансе чтут во всем мире, годовщины его рождения, смерти и открытий отмечаются во всем мире юбилейными статьями [1, 8, 10, 11, 14, 20, 23, 32–35]. Отдельным эпизодам его жизни посвящены подробные исследования [15–18, 30, 31], но особенно им гордятся его соотечественники. Именем Лангерганса названа улица в г. Мюнхене, его портрет украшает эмблему Немецкого центра исследования диабета (Deutsche Zentrum für Diabetesforschung). Немецким обществом по изучению диабета (Deutsche Diabetes Gesellschaft) выпущена медаль Пауля Лангерганса, которая регулярно присуждается за открытия и достижения в изучении диабета. Имя Лангерганса носят институты при университетских клиниках г. Дрездена и г. Тюбингена, исследующие вопросы патофизиологии и профилактики сахарного диабета.

В сентябре 2012 г. в г. Берлине в присутствии многочисленных делегатов Европейской Ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes) и городских властей состоялась церемония открытия памятника Паулю Лангергансу, который представляет собой бронзовый бюст на постаменте. Он установлен у входа в старый Институт патологии университетского медицинского комплекса Шарите около Музея медицинской истории.

Несомненно, открытие мемориальных досок и установка памятника выдающемуся ученому — заслуженная дань уважения его вкладу в медицину и биологию. Однако самым лучшим, вечным и не подверженным разрушению памятником является наша благодарная память о человеке, посвятившем всю свою жизнь науке. Эта память сохранится на предстоящие века и в принятых ученым и медицинским сообществом эпонимических терминах, запечатлевших его имя в истории.

Из эпонимических терминов главные, несомненно, относятся к открытым Паулем Лангергансом дендритным клеткам кожи и панкреатическим островкам. Хотя эти труднопроизносимые названия хорошо известны всем поколениям врачей и студентов во всем мире, а также и многим непрофессионалам, мало кто представляет себе удивительную жизнь и судьбу человека, стоящего за эпонимами, масштаб его личности.

**Эпонимические термины,  
связанные с именем Пауля Лангерганса**  
(за исключением видовых и родовых названий  
беспозвоночных, включающих имя Лангерганса)

• **Клетки Лангерганса** — дендритные антигенпредставляющие клетки кожи и слизистых оболочек. Открыты Лангергансом в коже человека в 1868 г.

• **Островки Лангерганса** — панкреатические островки, вырабатывающие гормоны. Открыты Лангергансом в ходе выполнения его докторской диссертации в 1869 г.

• **Слой Лангерганса** — зернистый слой эпидермиса, впервые описан Лангергансом в 1873 г.

• **Лангерин**, или CD207 — белок, который содержится в гранулах Бирбека и экспрессируется на плазмолемме клеток Лангерганса. Открыт группой французских исследователей в 1999–2000 гг. и назван в честь Лангерганса.

Современники Лангерганса высоко ценили в нем талантливого и неутомимого исследователя, однако маловероятно, что они могли в полной мере предвидеть потенциальную значимость его открытий. Поэтому в течение своей жизни он не был удостоен ни международной славы, ни почестей [20]. Сейчас, по прошествии многих лет, оценивая масштаб и важность работ Лангерганса, а также перспективы сделанных им открытий, за разработку которых уже были присуждены несколько Нобелевских премий, можно задаться вопросом — что принесло Лангергансу его славу? Было ли это простое везение молодого исследователя, начавшего систематически использовать вновь предложенные гистологические методы? Явились ли дендритные клетки и панкреатические островки счастливыми находками, сделанными совершенно случайно в ходе выполнения других, менее плодотворных, исследований?

Между тем, гистологические и зоологические исследования Лангерганса показывают, что, помимо прекрасного знания литературы по предмету и исключительной работоспособности, он был великолепным исследователем-наблюдателем, наделенным острым морфологическим глазом (по словам одного из биографов, «гением наблюдения» [20]) и способностью критически оценивать увиденное. Вот почему именно он смог обнаружить и описать ранее неизвестные структуры в коже и поджелудочной железе. Наряду с аналитическим умом, он обладал также широкой эрудицией в вопросах медицины и биологии, которая вряд ли возможна в наше время, когда знания становятся все более узкими и специализированными. Благодаря столь разносторонним знаниям он в равной степени плодотворно проводил любые морфологические исследования — от тканей и органов человека до строения и систематики беспозвоночных животных. Принимая во внимание качества ума и характера Лангерганса, а также удивительную эпоху расцвета наук и открытий, в которую он жил и работал, не вызывает сомнения, что если бы судьба не вырвала в одночасье Лангерганса в самом начале расцвета его научной карьеры из университетской жизни, к которой он так стремился, все стали бы свидетелями его новых замечательных достижений в морфологии и смежных дисциплинах.

Однако не только удивительные научные открытия Лангерганса и его бесконечная преданность науке способны

вызывать восхищение потомков. Уроком для всех может послужить и вся жизнь этого человека: скромного и позитивно настроенного, не поддающегося унынию, стойко переносящего и преодолевающего все невзгоды, преданного семье и друзьям, всегда готового прийти на помощь ближнему.

## ЛИТЕРАТУРА

- Болховитинова Л. М. Пауль Лангерганс (к 75-летию со дня смерти). *Арх. пат.*, 1964, т. 26, № 7, с. 63–66.
- Быков В. Л. Дендритные антиген-представляющие клетки слизистой оболочки полости рта в норме и при патологических состояниях. *Арх. пат.*, 1997, т. 59, № 2, с. 71–75.
- Быков В. Л. Функциональная морфология клеток Лангерганса женского репродуктивного тракта. *Морфология*, 1997, т. 111, вып. 2, с. 7–16.
- Мяделец О. Д. Структурные взаимоотношения внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса) с другими компонентами кожи в норме и при измененной реактивности организма. *Арх. пат.*, 1993, т. 55, № 1, с. 49–52.
- Персина И. С. Клетки Лангерганса — структура, функция, роль в патологии. *Арх. пат.*, 1985, т. 47, № 2, с. 86–93
- Bardeleben K. Paul Langerhans. *Anat. Anz.*, 1888, Bd. 3, S. 850–851.
- Birbeck M., Breathnach A. and Everall J. An electron microscopic study of basal melanocytes and high level clear cells (Langerhans cell) in vitiligo. *J. Invest. Dermatol.*, 1961, v. 337, p. 51–64.
- Campbell W. R. Paul Langerhans, 1847–1888. *Can. Med. Assoc. J.*, 1958, v. 79, p. 855–856.
- Clausen B. E. and Kel J. M. Langerhans cells: critical regulators of skin immunity? *Immunol. Cell Biol.*, 2010, v. 88 № 4, p. 351–360.
- Ebling F. J. Homage to Paul Langerhans. *J. Invest. Dermatol.*, 1980, 75, № 1, p. 3–5.
- Egeler R. M., Zntinga A. R. and Coppes M. J. Paul Langerhans Jr. (1847–1888): A short life, yet two eponymic legacies. *Med Pediatr Oncol.*, 1994, v. 22, p. 129–132.
- Ferreira-Marques J. Systema sensitivum intra epidermicum; the Langerhansian cells as doloriceptores. *Arch. Dermatol. Syph.*, 1951, v. 193, p. 191–249.
- Fries P. and Griebel P. Mucosal dendritic cell diversity in the gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res.*, 2011, v. 343, № 1, p. 33–41.
- Haubrich W. S. Langerhans of the islets of Langerhans. *Gastroenterology*, 2005, v. 129, № 3, p. 783.
- Hausen B. M. Paul Langerhans — Life and Work: Part I. Childhood, Early Education, and College Education. *Am. J. Dermatopathol.*, 1987, v. 9, № 2, p. 151–156.
- Hausen B. M. Paul Langerhans — life and work. Part II. Postgraduate studies, travels, first signs of disease, Madeira. *Am. J. Dermatopathol.*, 1987, v. 9, № 2, p. 157–162.
- Hausen B. M. Paul Langerhans — Life and work. Part III: Scientific research, marriage, and death. *Am. J. Dermatopathol.*, 1987, v. 9, № 3, p. 264–269.
- Hausen B. Paul Langerhans — Life and Work: Part IV: Publications. *Am. J. Dermatopathol.*, 1987, v. 9, № 3, p. 270–275.
- Hosoi J., Murphy G. F., Egan C. L. et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*, 1993, v. 363, p. 159–163.
- Hunter J. A. The man behind the eponym. Paul Langerhans. A genius at observation. *Am. J. Dermatopathol.*, 1985, v. 7, № 4, p. 347–352.
- Islam M. S. One hundred forty years after the discovery of islets by Paul Langerhans, Islets, a new journal dedicated to these mini-organs, is born. *Islets*, 2009, v. 1, № 1, p. 1
- Islam M. S. An estimated 285 million people in the world have islet failure. *Islets*, 2010, v. 2, № 4, p. 209.
- Jolles S. Paul Langerhans. *J. Clin. Pathol.*, 2002, v. 55, p. 243.
- Langerhans P. Über die Nerven der menschlichen Haut. *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1868, Bd. 44, S. 325–337.
- Langerhans P. Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse. Inaugural-Dissertation, Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, Berlin, Gustav Lange, 1869.
- Langerhans P. Lepra and Leprosorien in Jerusalem. *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1870, Bd. 50, S. 453–455.
- Langerhans P. Über die heutigen Bewohner des heiligen Landes. *Arch. Anthropol.*, 1873, Bd. 6, S. 39–58, 201–212.
- Langerhans P. Contributions to the Microscopic Anatomy of the Pancreas. Reprint of the German original with an English Translation and an Introductory Essay by H. Morrison. *Bull. Inst. History Med.*, 1937, v. 5 p. 259–297.
- Langerhans P. und Hoffmann F. Über den Verbleib des in die Circulation eingeführten Zinnobers. *Virch. Arch. Abt. A. Path. Anat.*, 1869, Bd. 48, S. 303–325.
- Lev E., Ohry-Kossov K. and Ohry A. Langerhans in the Middle East: more about the discoverer of the pancreatic islets. *Vesalius*, 2003, v. 9, № 2, p. 19–21.
- Modlin I. M., Champaneria M. C., Chan A. K. C. et al. The history of the pancreas. In: *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery — 2nd edit.* Malden (Mass), Blackwell Publ., 2008, p. 9–41.
- Namazi M. R. Paul Langerhans: a tribute to an admirable life in science. *Arch. Dermatol.*, 2008, v. 144, № 9, p. 1109.
- Reichart P. A. and Grote M. The man behind the eponym — Paul Langerhans. *J. Oral Pathol. Med.*, 2001, v. 30, № 4, p. 255–256.
- Sakula A. Paul Langerhans (1847–1888): a centenary tribute. *J. R. Soc. Med.*, 1988, v. 81, p. 414–415.
- Shafer E. Paul Langerhans Jr. — the man behind two medical eponyms. *Endocrine Today*, 2008, v. 6, № 13, p. 18.
- Silberberg I. Apposition of mononuclear cells to Langerhans cells in contact allergic reactions. An ultrastructural study. *Acta Derm. Venereol.*, 1973, v. 53, № 1, p. 1–12.
- Steinman R. M. and Cohn Z. A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J. Exp. Med.*, 1973, v. 137, № 5, p. 1142–1162.
- Stoitzner P., Stingl G., Merad M. and Romani N. Langerhans cells at the interface of medicine, science, and industry. *J. Invest. Dermatol.*, 2010, v. 130, № 2, p. 331–335.
- Valladeau J., Ravel O., Dezutter-Dambuyant C. et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity*, 2000, v. 12 p. 71–81.