



ТЕМА НОМЕРА: ФИЗИОЛОГИЯ.
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ
THEME OF THE ISSUE:
PHYSIOLOGY. EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-9-26

EDN EFIPOX

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Развитие представлений о физиологии обмена веществ

А.М. Суботялова¹ , М.А. Суботялов^{1, 2}  

¹Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

 subotyalov@yandex.ru

Аннотация. Статья посвящена истории развития физиологии обмена веществ начиная с выяснения общих принципов метаболизма в раннее Новое время до исследований последних десятилетий. В изучении истории медицинских и биологических дисциплин важную часть составляет выявление этапов их становления и развития. В связи с этим представляется важным сделать историко-научный обзор развития представлений о физиологии обмена веществ, отражающий вклад исследователей разных регионов, который будет полезным для преподавания историко-научных и специальных дисциплин, а также для исследователей, занимающихся изучением истории физиологии. *Цель:* анализ развития представлений о физиологии обмена веществ в Новое и Новейшее время. *Материалы исследования.* При подготовке текста данной публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ и PubMed. Глубина поиска публикаций составила 20 лет, также в обзор включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования. *Результаты исследования.* Обобщены результаты о развитии представлений о физиологии обмена веществ. Первые эксперименты начали проводить в раннее Новое время. Для этого конструировались калориметры для измерения количества выделяемого тепла. Получаемые данные побуждали ученых изучать химический состав тканей тела, состав пищевых веществ, поступающих в организм, и выделяемые конечные продукты распада. На этой основе во второй половине XIX века разрабатывались стандарты питания. В течение XX века была установлена белковая природа ферментов, изучен механизм регуляции уровня глюкозы в крови, выяснена роль витаминов группы В в обмене

© Суботялова А.М., Суботялов М.А., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

веществ и др. Показан вклад отечественных физиологов в развитие физиологии обмена веществ (Биддер Г., Шмидт А., Сеченов И.М., Михайлов В.П., Бабский Е.Б., Савицкий Н.Н.). История развития физиологии обмена веществ может рассматриваться при изучении специальных вопросов в рамках вузовских дисциплин «Нормальная физиология», «История медицины», «История биологии».

Ключевые слова: история науки, история медицины, история физиологии, обмен веществ, метаболизм

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования за подготовку статьи.

Вклад авторов: Суботьялова А.М., Суботьялов М.А. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 13.07.2024. Принята 07.08.2024.

Для цитирования: Суботьялова А.М., Суботьялов М.А. Развитие представлений о физиологии обмена веществ // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 9—26. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-9-26. EDN EFIPOX

Development of ideas about the physiology of metabolism

Anna M. Subotyalova¹ , Mikhail A. Subotyalov^{1, 2}  

¹ Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

✉ subotyalov@yandex.ru

Abstract. The article is devoted to the history of the development of metabolic physiology, starting from the study of the general principles of metabolism in the early modern period to research in recent decades. In studying the history of medical and biological disciplines, an important part is the identification of the stages of their formation and development. In this regard, it seems important to make a historical-scientific review of the development of ideas about metabolic physiology, showing the contribution of researchers from different regions. It will be useful for teaching historical-scientific and special disciplines, as well as for researchers studying the history of physiology. *The purpose of the article:* to analyze the development of ideas about the physiology of metabolism in Modern and Contemporary times. *Research materials.* In preparing this text, articles in publications included in the RSCI and PubMed were used. The depth of the search for publications was 20 years, and a number of earlier works relevant to the research topic were also included in the review. *Research results.* The results on the development of ideas about the physiology of metabolism were summarized. The first experiments began in the early modern period. For this purpose, calorimeters were designed to measure the amount of heat generated. The data obtained prompted scientists to study the chemical composition of body tissues, the composition of food substances entering the body, and the end products of decay released. On this basis, nutrition standards were developed in the second half of the 19th century. During the 20th century,

the protein nature of enzymes was established, the mechanism of regulation of blood glucose levels was studied, the role of B vitamins in metabolism was clarified, etc. The contribution of Russian physiologists to the development of metabolic physiology is shown (Bidder G., Shmidt A., Sechenov I.M., Mikhailov V.P., Babskii E.B., Savitskii N.N.). The history of the development of metabolic physiology can be considered when studying special issues within the university disciplines «Normal Physiology», «History of Medicine», «History of Biology».

Keywords: history of science, history of medicine, history of physiology, metabolic processes, metabolism

Funding. The authors claim that there is no funding for the preparation of the article.

Author contributions. Subotyalova A.M., Subotyalov M.A. — collecting material, processing, and analyzing material, writing text. All authors made a significant contribution to the development of the concept and writing the article, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable

Received 13.07.2024. Accepted 07.08.2024.

For citation: Subotyalova AM, Subotyalov MA. Development of ideas about the physiology of metabolism. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):9—26. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-9-26. EDN EFIPOX

Введение

Необходимость понимания функционирования организма человека является столь же древним, как и время существования медицины. В истории науки очень важен вопрос изучения этапов становления и развития, а также историко-научной периодизации медицинских и биологических дисциплин и областей.

История становления и развития представлений о физиологии обмена веществ является одним из вопросов в рамках вузовских курсов «История медицины» и «История биологии», а также при изучении специальных вопросов профильной дисциплины «Нормальная физиология».

В связи с этим представляется важным сделать историко-научный аналитический обзор развития представлений о физиологии обмена веществ, охватывающий различные этапы истории и отражающий вклад исследователей разных регионов, который будет полезным для преподавания историко-научных и специальных дисциплин,

а также для исследователей, занимающихся изучением истории физиологии.

Цель исследования: анализ развития представлений о физиологии обмена веществ в Новое и Новейшее время.

Материалы и методы

При подготовке текста данной публикации использовались статьи в изданиях, включенных в РИНЦ и PubMed. Глубина поиска публикаций составила 20 лет, также в обзор был включен ряд более ранних работ, соответствующих теме исследования.

Результаты исследования

Предпосылки и становление представлений о физиологии обмена веществ

В XVII веке в странах Северной Европы менялись представления о питании и диете. Первые

химические эксперименты породили идею, что соли образуются в результате соединения кислот и оснований. Пищеварение больше не приравнивали к процессу приготовления пищи, а рассматривали как последовательность ферментаций, контролируемых сбалансированным производством кислот и щелочей.

Итальянский врач Санторио (Santorio Santorio, 1561–1636), проводя опыты на себе, пытался выяснить общие принципы метаболизма. Он принимал пищу, пока его вес не достигал определенного значения, а затем оставался на какое-то время на «метаболическом балансе», конструкции, специально созданной им для этого эксперимента. Он наблюдал, как постепенно его вес уменьшается. Санторио утверждал, что это снижение веса представляет собой потерю вещества и называл процесс «незаметным испарением» [1].

Французский врач Франсуа Дюбуа (François Du Bois, 1614–1672) считал, что расщепление пищи в пищеварительном тракте, вызванное последовательностью ферментаций, контролируется сбалансированным производством кислот и щелочей. Нидерландский ученый Ян Баптиста ван Гельмонт (Jan Baptista van Helmont, 1577–1644) продемонстрировал, что желудочный сок и нормальная моча имеют кислотную реакцию [2].

Французский химик Антуан Лавуазье (Antoine Lavoisier, 1743–1794) при помощи физика-математика Пьера Лапласа (Pierre Simone Laplace, 1749–1827) разработали первый животный калориметр для измерения выделяемого тепла. Некоторые исследователи считают, что первый такой калориметр был изобретен шотландским химиком и физиком Адэром Кроуфордом (Adair Crawford, 1748–1795) [3]. Лавуазье и Лаплас думали, что биологическое горение происходит в легких, где кислород окисляет углерод, и это ведет к образованию углекислого газа, тут же выделяемого. Углерод они признавали субстратом окислительных процессов [4].

Развитие представлений о физиологии обмена веществ

В конце XVIII века итальянский зоолог и физик Ладзаро Спалланцани (Lazzaro Spallanzani,

1729–1799) обнаружил доказательства того, что в тканях тоже происходят окислительные процессы. Он наблюдал, что ткани только что умерших животных, а также кожа и мышцы людей сразу после смерти поглощают кислород и выделяют углекислый газ. Однако научное сообщество только через несколько десятилетий признало, что окислительные процессы происходят не исключительно в крови, а во всех тканях организма.

Такое мнение высказал немецкий физик и химик Генрих Магнус (Heinrich-Gustav Magnus, 1802–1870) в 1837 году, когда обнаружил различия в содержании кислорода и углекислоты в артериальной и венозной крови. Того же взгляда придерживался и французский физиолог Клод Бернар (Claude Bernard, 1813–1878), измерявший температуру органов и выяснивший, что она может быть выше, чем температура поступающей в них крови. Окончательные доказательства привел немецкий физиолог Эдуард Пфлюгер (Eduard Friedrich Wilhelm Pflüger, 1829–1910) в 1875–1877 годы.

Часть исследований Клода Бернара были посвящены гликогенообразовательной функции печени (работы 1848–1855 гг.). Он установил, что поступающий с кровью к печени сахар превращается здесь в гликоген, который может образовываться в печени и из белков. Отложенный в печени гликоген постепенно расщепляется, и образующаяся при этом глюкоза поступает в кровь. Бернар выяснил, что печень секретирует сахар в кровь, и назвал эту функцию «внутренней секрецией» [4].

Успехи органической химии в XIX веке способствовали всестороннему исследованию процессов обмена веществ и питания организма. Был изучен химический состав тканей тела и выяснен состав пищевых веществ, поступающих в организм, и выделяемых ими конечных продуктов распада.

Английский химик Уильям Праут (William Prout, 1785–1850) обнаружил в желудочном соке кролика свободную кислоту с содержанием хлоридов примерно на одну треть. Английский врач и химик Генри Джонс (Henry Bence Jones, 1813–1878) подробно наблюдал изменения кислотности мочи в зависимости от потребления пищи. Он предпо-

ложил, что преобразование кислорода приводит к образованию кислоты в организме, и поэтому рекомендовал щелочные воды [2].

Французский химик Мишель Шеврёль (Michel Eugène Chevreul, 1786–1889) выделил холестерин из желчных камней человека (1815) и был первым, кто охарактеризовал его как единое чистое вещество, а также открыл креатин (1835) [5].

В 1849 году французский химик и физик Анри Рено (Henri Victor Regnault, 1810–1878) и физиолог Жюль Рейзе (Jules de Reiset, 1818–1896) разработали замкнутую систему для измерения потребления кислорода с использованием герметичного пространства и поглотителей углекислого газа. Кислород, потребляемый животным и окружающей его средой, можно было определить количественно, вычислив объем кислорода, необходимый для поддержания постоянного давления в системе. Однако их система не позволяла измерить выработку углекислого газа животным [3].

Немецкий физик Эмиль Генрих дю Буа-Реймон (Emil Heinrich du Bois-Reymond, 1818–1896) наблюдал образование молочной кислоты во время мышечного сокращения. Это было началом интенсивных исследований связи между поступлением кислорода, преобразованием углеводов, образованием молочной кислоты и снижением щелочности крови [2].

Французский химик Луи Пастер (Louis Pasteur, 1822–1895) пришел к мнению, что брожение является результатом жизни без кислорода и что клетки способны получать энергию за счет перегруппировки сбраживаемых веществ без необходимости участия молекулярного кислорода. Это открытие, которое позднее получило название «эффектом Пастера», имело большое значение для развития понимания метаболического контроля [6].

Во второй половине XIX века питание стало темой новых наук физиологии и биохимии. Продукты питания систематически анализировались на предмет содержания в них энергии и макронутриентов, и на этой основе разрабатывались стандарты питания.

Открытия немецкого химика Юстуса фон Либиха (Justus von Liebig, 1803–1873) оказали суще-

ственное влияние на представление о веществах, окисляемых в организме. Ученый показал, что этими веществами являются белки, жиры и углеводы, а не непосредственно углерод, как считалось ранее. Либих утверждал, что белки играют роль строительного материала для образования тканей тела, а жиры и углеводы используются как источники энергии, подвергающиеся окислению до углекислого газа и воды.

После этого появилась возможность определить полный баланс прихода и расхода питательных веществ и делать выводы об общей интенсивности обмена, что впервые было сделано в 1852 году физиологами из Дерптского университета Георгом Биддером (Georg Friedrich Karl Heinrich Bidder, 1810–1894) и Шмидтом Александром Александровичем (1831–1894).

Впоследствии были проведены более детальные исследования баланса обмена веществ разных животных и человека в работах немецкого физиолога Карла Фойта (Carl von Voit, 1831–1908), немецкого химика Макса фон Петтенкофера (Max von Pettenkofer 1818–1901) и др. [4]. Было выяснено, что белки, являясь незаменимыми питательными веществами, обязательны в питании. Макс Петтенкофер в 1866 году сконструировал камеру для определения газообмена у человека: ее размеры были достаточными для того, чтобы испытуемый мог в ней работать, есть и спать.

Карл Фойт разработал метод разомкнутой цепи, который вместе с методом Рено и Рейзе были важными инструментами для понимания метаболизма человека. Последующие работы Фойта по метаболизму у млекопитающих, включая человека, помогли заложить основы изучения физиологии обмена веществ и заложить основу современной науки о питании. В частности, его открытие того, что выделение азота (т.е. мочевины) с мочой связано со скоростью белкового обмена в сочетании с коэффициентом дыхательного обмена, позволило количественно определить относительный вклад различных источников топлива (т.е. углеводов, жиры и белки) для метаболизма всего организма [3].

Отечественный физиолог Сеченов Иван Михайлович (1829–1905) открыл новую форму транспорта углекислоты с участием гемоглобина, исследовал поглощение углекислого газа растворами солей, кислот и щелочей. Ученый впервые расположил катионы и анионы в рядах по степени их влияния на растворимость газа. Он также открыл химическое соединение гемоглобина с углекислотой (карбогемоглобин) и объяснил дыхательную функцию крови [7].

Ученик Сеченова Михайлов Владимир Петрович (1855–1901), работы которого носили биохимическую направленность, в 1886 году совместно с Хлопиным Григорием Витальевичем (1863–1929), будущим профессором-гигиенистом, опубликовали работу «О студенистом состоянии белкового вещества» [7].

В результате значительного числа исследований, проведенных в конце XIX века, было изучено, как изменяется газообмен в зависимости от пола, возраста, массы тела, приема пищи и голодания, температуры тела, мышечной работы, сна и т.д. Исследования газообмена приобрели особенно большое значение после того, как было выяснено, что они предоставляют возможность вычислить общие энергетические затраты организма. Первый такой расчет количества тепла, весьма приблизительный, произвел немецкий физиолог Герман Гельмгольц (Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz, 1821–1894).

Немецкий физиолог Макс Рубнер (Max Rubner, 1854–1932) в 1890-х годах разработал точные способы, позволяющие рассчитать энергетические затраты человека по данным газообмена и получившие название непрямой калориметрии (его точность Рубнер проверил посредством прямой калориметрии). Ученый был одним из первых сторонников теории продолжительности жизни, согласно которой медленный метаболизм увеличивает продолжительность жизни животных [8]. Помимо этого он провел эксперименты с калориметрами и показал, что закон Гесса (выражение принципа сохранения энергии) применим не только в химии, но и в биологии, и значительно продвинулся в нашем понимании регулирования темпе-

ратуры, классифицировав физическую потерю тепла и химическую выработку тепла [3]. Так, Рубнер установил некоторые законы энергетики организма: энергетическое правило поверхности, согласно которому обмен энергии пропорционален поверхности тела, и закон изодинамии, по которому питательные вещества могут в энергетическом отношении заменять друг друга в соответствии с их калорическими коэффициентами.

В последние десятилетия XIX века внимание было обращено на проблему синтеза белка животными и человеком. Австрийский физиолог и фармаколог Отто Лёви (Otto Loewi, 1873–1961) попытался выяснить роль питания и обмена веществ в превращении жиров и аминокислот в белки, в калоригенезе и секреции мочи, а также механизм действия инсулина на глюкозу. Он выяснил, что полное переваривание белка с помощью трипсина приведет к образованию элементарных продуктов белкового обмена, которые могут быть использованы животными для синтеза белка, чего животные достичь не могли [9].

В 1897 году американский химик Уилбур Этюотер (Wilbur Olin Atwater, 1844–1907) совместно с физиком Эдвардом Роза (Edward Bennett Rosa, 1861/1873–1921) и химиками Чарльзом Лэнгуорти (Charles Ford Langworthy, 1864–1932) и Фрэнсисом Бенедиктом (Francis Gano Benedict, 1870–1957) разработали первый прямой калориметр для изучения метаболизма человека, который одновременно измерял потребление кислорода и теплопотери всего тела. Примерно в 1902 году Этюотер интегрировал в калориметр систему замкнутого цикла Рено и Рейзе. Это позволило измерять не только небелковый углерод при дыхании, но и рассчитывать, какое количество поглощенного кислорода использовалось для метаболизма жиров и углеводов. Позднее Бенедикт использовал данный калориметр для изучения метаболизма у новорожденных, растущих детей и подростков, мужчин и женщин, голодающих людей, спортсменов и вегетарианцев, а также для исследования влияния диеты, регулирования температуры и физических упражнений на метаболизм [3].

Современное состояние представлений о физиологии обмена веществ

В 1902 году был введен в эксплуатацию первый дыхательный калориметр, разработанный американским агрохимиком Генри Армсби (Henry P. Armsby, 1853–1921). Измеряя тепло, выделяющееся во время кормления животного, можно было определить пищевую ценность различных кормов, оценивая, сколько энергии животное могло получить из разных источников пищи. Этот калориметр впоследствии использовался в исследованиях на людях, в ходе которых оценивались затраты энергии при различных диетах [3].

Ранние исследования с использованием прямой калориметрии были направлены на изучение метаболизма всего организма. Однако в середине XX века и в последующие годы специально для изучения терморегуляции человека создавалось все большее количество прямых калориметров. В результате за прошедшие десятилетия было проведено большое количество исследований терморегуляции человека с использованием прямой калориметрии. К ним относятся исследования, изучающие теплообмен в состоянии покоя и во время физических упражнений, которые включали оценку таких факторов, как потребление жидкости, физические упражнения, акклиматизация к теплу, пределы воздействия на работу при работе в жарких условиях и другие факторы, влияющие на теплообмен всего тела [3].

Немецкий химик Генрих Виланд (Heinrich Otto Wieland, 1877–1957) был удостоен Нобелевской премии (1927) за исследование желчных кислот и строения сходных веществ [5].

Английский биохимик Артур Гарден (Arthur Harden, 1865–1940) исследовал этапы гликолиза, идентифицировал некоторые из участвующих в нем промежуточных продуктов и сопутствующих факторов [10]. В 1929 году Гарден стал лауреатом Нобелевской премии по химии «за исследование ферментации сахара и ферментов брожения».

Американский биолог Чарльз Чайлд (Charles Manning Child, 1869–1954) в 1911 году выдвинул градиентную теорию. Последующие годы он помещал организмы (планарии, гидроиды и др.)

в раствор, например, цианида калия (ингибитор окислительного метаболизма) и наблюдал за тем, какие части организма ингибировались первыми, а какие последними. Так был выявлен градиент: метаболически активные области оказались наиболее восприимчивыми, а неактивные — наименее восприимчивыми. Большую часть своей карьеры Чайлд посвятил применению подобных методов ко все большему и большему разнообразию организмов и стадий развития.

Он выяснил, что в развивающейся биологической системе одна часть становится метаболически доминирующей, изолируя субстрат, необходимый для преобразования энергии. Эта часть сохраняет доминирование над другими благодаря постоянному успеху в конкуренции за кислород и пищу, и формируется градиент. Чайлд утверждал: «Количественные метаболические различия кажутся наиболее заметными чертами на ранних стадиях развития многих форм, и они являются существенными факторами развития» [11. Р. 6]. Он не считал, что метаболическая активность является альтернативой активности генов: скорее, энергетический метаболизм рассматривался как нечто, что модулирует активность генов.

В 1912 году американский биохимик Генри Шерман (Henry Clapp Sherman, 1875–1955) опубликовал свои данные о влиянии изокалорического обмена отдельных продуктов с разным расчетным потреблением кислоты на экскрецию с мочой титруемой кислотности и аммония у взрослого человека, находящегося на постоянной основной диете [2].

Английский химик Генри Дэйкин (Henry Drysdale Dakin, 1880–1952) участвовал в открытии фермента аргиназы, открыл глиоксалазу, проводил исследования с очищенными белками, а именно с протаминами. Он продемонстрировал реакционную способность и потенциальную дезинфицирующую ценность хлораминов и что среди продуктов вторичной реакции хлораминов при участии радикалов были не только альдегиды, но и цианиды. Дэйкин исследовал гликолевую кислоту и ее реакции, а также ароматические соединения, включая аминокислоты, такие как триптофан;

продемонстрировал практически обратный путь, при котором животные могут превращать определенные глиоксали в аминок- и гидроксикислоты. Он также показал образование карбониллов, альдегидов и кетонов при окислении аминокислот и других биомолекул, исследовал их склонность к вторичной дериватизации аминокрупп; выяснил полезность водонасыщенных органических растворителей для экстракции белков и водонасыщенного бутилового спирта для разделения моноаминомонокарбоновых кислот; провел ранние исследования влияния щелочной обработки на белки, выявив их рацемизацию и другие структурные изменения [12].

Исследования немецкого биохимика Отто Мейергофа (Otto Fritz Meyerhof, 1884–1951) были сосредоточены на цикле гликогена и молочной кислоты и внесли значительный вклад в понимание химии и термодинамики мышечного сокращения, промежуточных ферментативных этапов метаболизма углеводов в мышцах, а также клеточного окисления в целом. В серии экспериментов он показал, что в работающих мышцах существует количественная связь между исчезающим гликогеном и появляющейся молочной кислотой и что кислород при этом не расходуется. Он также выяснил, что во время отдыха мышц после работы часть молочной кислоты окисляется. Генерируемая таким образом энергия позволяет преобразовать большую часть молочной кислоты в гликоген [13].

В 1922 году Мейергоф разделил Нобелевскую премию по физиологии или медицине с английским физиологом Арчибалдом Хиллом (Archibald Vivian Hill, 1886–1977) за исследования химических реакций метаболизма в мышцах (исследования Хилла были связаны с выработкой тепла в мышцах). В 1930 году Мейергоф опубликовал свою классическую монографию «Химические процессы в мышцах». Он также обнаружил, что фосфокреатин и аденозинтрифосфат имеют высокую энергетическую ценность и ввел концепцию «энергетической связи» между окислением и фосфорилированием [13].

Американский биохимик Джеймс Самнер (James Batcheller Sumner, 1887–1955) установил,

что ферменты обладают белковой природой, за что был удостоен Нобелевской премии по химии в 1946 году [14].

Американские биохимики австрийского происхождения Карл (Carl Ferdinand Cori, 1896–1984) и Гертти Кори (Gerty Theresa Cori, 1896–1957) исследовали механизмы регуляции уровня глюкозы в крови. Они определили, как накапливается и ресинтезируется глюкоза, а также как углеводы снабжают энергией мышцы. Пытаясь выяснить метаболический путь поглощенной глюкозы, Кори провели ряд экспериментов (конец 1920-х годов) и открыли важный биохимический процесс — каталитическую конверсию гликогена — который был назван цикл Кори. Было подтверждено, что лактат, вырабатываемый в результате анаэробного гликолиза в мышцах, транспортируется в печень и превращается в глюкозу, которая затем возвращается в мышцы и циклически метаболизируется обратно в лактат [15]. За это открытие супруги Кори в 1947 году были удостоены Нобелевской премии, которую они разделили с аргентинским физиологом Бернардо Усаем (Bernardo Alberto Houssay, 1887–1971), который выяснил роль гормонов передней доли гипофиза в метаболизме глюкозы.

Американский биохимик венгерского происхождения Альберт Сент-Дьёрди (Albert Szent-Györgyi, 1893–1986) выделил гексуроновую кислоту и фумарат, который позднее будет определен как ключевой элемент цикла лимонной кислоты. В 1937 году Сент-Дьёрди был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине «за открытия в области биологического окисления, связанные с изучением витамина С и катализа фумаровой кислоты» [15].

В конце 1930-х — начале 1940-х годов выделение и идентификация различных витаминных группы В послужили толчком к изучению их роли в обмене веществ методами как *in vivo*, так и *in vitro*. Было обнаружено, что некоторые витамины, особенно никотиновая кислота и пиридоксин, выделяются в виде метаболитов, которые необходимо было идентифицировать и измерить, чтобы получить полное представление об использовании витаминов [14].

Для этого американские биохимики Герберт Саретт (Herbert P. Sarett) и Эд Леви (Ed Levy) занимались разработкой надежного колориметрического метода измерения соединений никотиновой кислоты в моче. Они выяснили, что кислотный гидролиз необходим для превращения никотинамида и никотинуровой кислоты (глицинового конъюгата) в никотиновую кислоту. Однако щелочной гидролиз дал гораздо более высокие и весьма изменчивые значения. Было обнаружено, что никотиновая кислота образуется при нагревании тригонеллина (N-метилникотмановой кислоты) в щелочном растворе в присутствии источника аммиака (солей аммония или мочевины). Позже было показано, что у людей N-метилникотинамид является основным метаболитом в моче. Исследования показали, что витамины группы В, такие как рибофлавин, никотиновая кислота и пиридоксин, необходимы для анаболизма белка, тогда как тиамин — нет. Эти открытия начала 1940-х годов помогли заложить хорошую основу для базового понимания метаболизма и использования некоторых витаминов группы В [14].

Во вторую половину 1940-х годов физиолог Бабский Евгений Борисович (1902–1973) и его сотрудники изучали роль АТФ (аденозинтрифосфат) и продукты ее метаболизма в процессах возбуждения и сокращения сердечной и скелетной мышц, влияние АТФ на деятельность центральной нервной системы. Результатом исследований стала оригинальная гипотеза о роли АТФ в механизме тетанического сокращения. В статье «Влияние аденозинтрифосфата и продуктов его расщепления на чувствительность мышцы к ацетилхолину и холину» (1947), опубликованной в соавторстве с Минаевым П.Ф., было описано и проанализировано явление сенсibilизации по отношению к ацетилхолину при действии АТФ на мышцу. Помимо этого Евгений Борисович исследовал фазовые изменения метаболизма миокарда в течение сердечного цикла. Было выяснено, что на протяжении сердечного цикла происходят значительные сдвиги в энергетическом обмене. В совместных работах

с Богдановой Е.В. были показаны изменения активности ряда окислительных и гликолитических ферментов в определенные моменты систолы и диастолы [16].

Терапевт Савицкий Николай Николаевич (1892–1984) затрагивает вопрос обмена веществ в монографии «Кислородная терапия» (1940). Он выдвинул концепцию о тесной связи гемодинамики с интенсивностью обмена веществ. В работе «Фармакодинамика сердечных гликозидов» (1974) Николай Николаевич рассмотрел основы рационального применения сердечных гликозидов, изложил особенности их поступления и выведения из организма, механизм кумуляции, метаболизирования, процессы накопления и распределения в тканях и органах [17].

Исследовательская группа немецко-американского биохимика еврейского происхождения Фрица Липмана (Fritz Albert Lipmann, 1899–1986), изучая энергетический аспект метаболизма в клетке, открыла кофермент А, обладающий ацетильной активностью, и ацетил-КоА. Липман был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1953 году, разделив ее с немецко-английским биохимиком Хансом Кребсом (Hans Adolf Krebs, 1900–1981). Последний в 1930-е годы сыграл важную роль в открытии цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), на котором основаны многие метаболические пути большинства живых организмов [15].

Немецко-американский биохимик Рудольф Шенхаймер (Rudolf Schönheimer, 1898–1941) использовал тяжеловодородную воду, чтобы показать, что холестерин вырабатывается у млекопитающих в результате восстановительной полимеризации небольших молекул [5].

Немецко-американский биохимик Конрад Блох (Konrad Emil Bloch, 1912–2000) показал, что небольшим мономерным строительным блоком является ацетат, который, как Блох выяснил позднее, биосинтетически связан с предшественниками холестерина, скваленом и ланостеролом. В 1964 году вместе с немецким биохимиком Феодором Линеном (Feodor Felix Konrad Lynen, 1911–1979) был награжден Нобелевской премией

за открытия, касающиеся механизмов и регуляции обмена холестерина и жирных кислот [5].

Американский физиолог Эрл Сазерленд (Earl Wilbur Sutherland Jr., 1915–1974) и его коллеги в 1945 году начали исследования механизма гормонально-индуцированного распада гликогена в печени. В 1956 году они идентифицировали циклический АМФ (аденозинмонофосфат), молекулы, образующейся во многих типах клеток в ответ на гормональные и другие внеклеточные сигналы. Циклический АМФ передает сигналы по путям, которые регулируют разнообразные клеточные функции, в том числе метаболические процессы, такие как липолиз и гликогенолиз. Это открытие положило начало изучению внутриклеточных сигнальных путей, что является одним из основных направлений современных биомедицинских исследований [18]. В 1971 году Сазерленд был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине «за открытия, касающиеся механизмов действия гормонов».

Американский биохимик Эдвин Кребс (Edwin Gerhard Krebs, 1918–2009) вместе со швейцарским и американским биохимиком Эдмондом Фишером (Edmond Henri Fischer, 1920–2021) открыли фосфорилирование белков как регуляторный механизм (1950-е годы), за что были удостоены Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1992 году. Лаборатория Кребса изучала сигнальные процессы, связанные с фосфорилированием белков по остаткам тирозина. Лаборатория также сыграла важную роль в открытии митоген-активируемого пути протеинкиназы, последовательности протеинкиназ, которые реагируют на внеклеточные стимулы и регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая экспрессию генов и рост клеток, дифференцировку и выживание [19].

Японский биолог Тошио Ито (Toshio Ito, 1904–1991) дал подробное описание клеток перисинусоидального пространства (1951), получивших название клеток Ито. Клетки характеризуются хорошо развитой шероховатой эндоплазматической сетью и липидными каплями, содержащими А, которые преимущественно хранятся в перикарионе. Недавние исследования подтвердили, что клетки Ито служат

метаболическим мостом, который образует двусторонние сигнальные пути между синусоидами и паренхиматозными клетками [20].

Работы датского ученого Ганса Уссинга (Hans Ussing, 1911–2000) представили две новые парадигмы для понимания функции эпителия (1951). Первым было признание активного трансэпителиального транспорта Na^+ и его количественная оценка на основе измерений. Вторая заключалась в том, что спонтанное напряжение, возникающее в эпителии, отражает очень разные свойства проницаемости плазматических мембран, обращенных наружу (апикальная или слизистая оболочка) и внутрь (базолатеральная или серозная мембрана). Уссинг показал, что способ преодолеть сложность эпителиального транспорта состоит в том, чтобы разбить систему на составные части, в данном случае на две клеточные мембраны [21]. Уссинг и его коллеги также были первыми, кто обнаружил активную эпителиальную секрецию Cl^- .

В 1960-е годы подходы Уссинга были применены и к другим органам и тканям [21]. Было обнаружено, что идея активного транспорта Na^+ применима к эпителию кишечника млекопитающих, изученному как *in vivo*, так и *in vitro*, что привело к пониманию взаимодействия движения Na^+ и растворенных веществ, а также движения соли и воды.

Американский биохимик Джулиус Аксельрод (Julius Axelrod, 1912–2004) выяснил, что катехол-О-метилтрансфераза является важным ферментом метаболизма катехоламинов. Также он открыл, что обратный захват норадреналина в нервные окончания, из которых он высвобождается, представляет собой новый метод инактивации нейромедиаторов. За это он получил Нобелевскую премию по физиологии или медицине в 1970 году, разделив ее с британским физиологом Бернардом Кацем (Bernard Katz, 1911–2003) и шведским физиологом Ульфом фон Эйлером (Ulf Svante von Euler, 1905–1983) [22].

Американские биохимики супруги Мэйбл (Mabel Ruth Hokin, 1924–2003) и Лоуэлл Хокин (Lowell Edward Hokin, 1924–2019) в 1960-е годы стимулировали секрецию солевой железы птиц с помощью ацетилхолина, аналогично стимуляции

кожи адреналином. Эта работа, наряду с аналогичным анализом головного мозга и поджелудочной железы, впервые выявила изменения в метаболизме фосфолипидов в регуляции клеточных функций [21].

Американский физиолог Питер Карран (Peter Ferguson Curran, 1931–1974) отметил сильную зависимость транспорта Na^+ в кишечнике от глюкозы в люминальном канале, но предположил, что это отражает метаболическую поддержку активного транспортного механизма (1960). Американский биохимик Роберт Крейн (Robert Kellogg Crane, 1919–2010), основной интерес которого заключался в абсорбции сахара, а не соли, дал новую интерпретацию этого явления с точки зрения одновременного и взаимозависимого транспорта двух растворенных веществ (1962). Концепция котранспорта в конечном итоге привела к разработке простых растворов для пероральной регидратации, содержащих соль и сахар, для лечения острых диарейных заболеваний, таких как холера [21].

Испанский биохимик Альберто Солс (Alberto Sols García, 1917–1989) в совместной работе с Крейном сравнили специфичность различных сахаров в качестве субстратов и некоторых эфиров фосфорной кислоты как ингибиторов гексокиназной реакции. Они обнаружили, что глюкозо-6-фосфат был единственным ингибитором гексокиназы, который действовал при физиологических концентрациях, что подкрепляло их вывод о «внутреннем клеточном механизме контроля гексокиназной реакции». Работы Солса касались различных аспектов углеводного обмена и его регуляции у млекопитающих и дрожжей. Он показал, что некоторые дисахариды, такие как мальтоза, транспортируются и затем гидролизуются внутриклеточно, в то время как другие, такие как сахароза, гидролизуются внеклеточно, а затем транспортируются их сахарные компоненты. Проведенные эксперименты включали добавление гексокиназы и АТФ к дрожжевой суспензии, в которой изучалась ферментация, для улавливания высвободившихся моносахаридов [23].

Сербский физиолог Радослав Анджус (Radoslav K. Andjus, 1926–2003) в 1953 году защитил диссертацию в области теплофизиологии в Бел-

градском университете. Помимо теплофизиологии он занимался изучением метаболизма мозга. Исследуя спячку и биологические ритмы на примере суслика, Анджус выяснил, что масса тела и циклы гибернации/активности синхронизированы по фазе, а также подчеркнул, что взаимосвязь между температурой и периодом может меняться в зависимости от диапазона температур. Различия в стойкости к гипотермии и недостатку кислорода (гипоксии) у млекопитающих лучше всего подтверждаются сравнением спящих и неспящих животных. Поскольку спячка является хорошо регулируемым состоянием, теплофизиологические свойства мозга, особенно его энергетический обмен, имеют решающее значение для гипотермического и гипоксического выживания организма. Анджус показал более высокое потребление кислорода бурой жировой тканью, но не другими тканями, у грызуна *Jaculus orientalis*, находящегося в спячке, по сравнению с крысой, не находящейся в спячке [24].

Венгерский биохимик Майкл Барани (Michael Bárány, 1921–2011) в 1950-е годы изучал свойства актина, включая определение связанных нуклеотидов, влияние ионов различных металлов и роль различных функциональных групп, а также роль связанного нуклеотида и связанного кальция, расщепление АТФ во время полимеризации актина. Проведенные им исследования 1960-х годов позволили ему описать корреляцию скорости сокращения мышц с активностью миозиновой АТФазы. Барани показал, что скорость укорочения увеличивается по мере увеличения биологически значимой актин-активируемой активности АТФазы. Помимо этого Барани картировал изменения в фосфорилировании ключевых мышечных белков, придя к выводу, что фосфорилирование является вероятным регуляторным результатом в скелетных мышцах. Проведя исследования на гладких мышцах, он выяснил, что фосфорилирование легких цепей миозина необходимо для сокращения гладких мышц [25].

Исследования австралийского химика Джона Корнфорта (John Warcup Cornforth, 1917–2013) заключались в определении положения простых биосинтетических строительных блоков в стеринах

и их предшественниках, а затем в установлении стереохимии и механизма биохимических процессов, посредством которых они были собраны. За работы по стереохимии ферментативных реакций был удостоен Нобелевской премии (1975) [26].

Британский исследователь Филип Рэндл (Philip John Randle, 1926–2006) и его коллеги в 1960-е годы подчеркнули способность окислительных мышц (красных скелетных мышц и сердца) чередовать использование липидного топлива и глюкозы для производства АТФ, в зависимости от их относительной доступности. Работа цикла глюкоза-ЖК в скелетных мышцах, в частности, имеет большое значение для гомеостаза питательных веществ во всем организме. После серии экспериментов они разработали фундаментальную концепцию взаимодействия между углеводным и липидным топливом в отношении потребности в использовании и хранении энергии: «Цикл... представляет собой примитивный механизм, который, совершенно независимо от гормонального контроля, стремится поддерживать постоянную концентрацию глюкозы в плазме у животных, которые питаются с перерывами» [27], что подчеркивает роль данного механизма в поддержании здоровья. Их понимание сформировало современное понимание регуляции метаболизма в норме и при заболеваниях, а также послужило толчком для исследований роли производных липидов в резистентности к инсулину и, на уровне транскрипции, рецепторов ядерных гормонов, регулируемых липидами.

Японский биохимик Осаму Хаяиши (Osamu Hayaishi, 1920–2015) открыл и охарактеризовал фермент оксигеназа. Он изучал метаболизм триптофана у млекопитающих, выяснив путь биосинтеза никотинамиддинуклеотида (НАД), а также структуру и функцию поли-АДФ-рибозы. Хаяиши с коллегами исследовали ферментативную основу превращения триптофана в НАД в печени млекопитающих. Они расширили свои исследования НАД, охарактеризовав ниацинфосфорибозилтрансферазу. Кроме этого, группа Хаяиши открыла реакцию АДФ-прибозилирования, катализируемую бактериальным токсином. Было впервые показано,

что бактериальный токсин является ферментом. До начала 1970-х его исследовательская группа занималась изучением биохимии липидов, работая с ферментами, участвующими в биосинтезе простагландинов. Был обнаружен простагландин Е2 [28].

Американский биохимик Ирвин Роуз (Irwin Allan Rose, 1926–2015) в конце 1950-х годов был одним из первых, кто прикрепил радиоактивные соединения для отслеживания судьбы метаболитов в клеточных путях. Позже в Йельском университете он исследовал, как механизмы ферментов частично зависят от пространственного расположения атомов, составляющих как субстрат, так и молекулу фермента, уделяя особое внимание процессам, участвующим в метаболизме углеводов.

К середине 1970-х годов ученые обнаружили, что определенный белок, известный как убиквитин, встречается во многих тканях и организмах, но его функция была неизвестна. Роуз с коллегами стали исследовать этот белок. Изучая убиквитин в ретикулоцитах (незрелых эритроцитах), они выяснили, что он имеет решающее значение для деградации белка. Это был первый шаг к открытию того, что белки, связанные с убиквитином, расщепляются белковыми комплексами, называемыми протеасомами, а фрагменты перерабатываются в новые белки [29]. За это открытие Роуз был награжден Нобелевской премией по химии (2004), разделив ее с израильскими биологами Аароном Чехонавером (Aaron J. Ciechanover, род. 1947) и Аврамом Гершко (Avram Hershko, род. 1937).

Американский биохимик Джордж Шрепфер (George J. Schroepfer, 1932–1998) с коллегами выяснили, что выработка предшественника холестерина, мевалоната, необходима для активации LXR α (альфа-рецептор-X печени) [5].

Шведский химик Эрик Хультман (Eric Helmer Hultman, 1925–2011) в своей докторской диссертации (1962) сосредоточил внимание на изменениях в мышечном гликогене под воздействием физических упражнений и диеты («Исследование мышечного метаболизма гликогена и активного фосфата у человека с особым упором на физические упражнения и диету») [30]. Хультман совместно

с Йонасом Бергстрёмом (Jonas Bergstrom) первыми провели исследования, связанные с использованием мышечного гликогена во время тренировок, а также влиянием диетического состава и времени приема пищи на восстановление гликогена после выполнения упражнений. На основе этих ранних исследований была установлена центральная роль потребления углеводов для восстановления мышечного гликогена после тренировки, что привело к диетическим процедурам, используемым спортсменами во всем мире.

Хультман и Ларс Нильссон (Lars Nilsson) расширили эту работу в 1970-х годах, задокументировав во время исследований истощение и восстановление гликогена в печени в периоды соблюдения диет, выполнения физических упражнений и восстановления. В 1967 году была опубликована коллективная статья о распаде и ресинтезе АТФ в мышцах человека во время физических упражнений и роли мышечного фосфокреатина в поддержании обмена АТФ [30].

Японский физиолог Сетсуо Эбаши (Setsuro Ebashi, 1922–2006) выяснил, каким образом электрическое возбуждение на поверхности мышечной клетки вызывает сокращение белков. Он обнаружил, что даже небольшое количество кальция запускает реакцию сокращения, а при его отсутствии подобного не происходит, даже когда задействован АТФ. Проведенные им эксперименты подтвердили участие кальция в сокращении мышц. Эбаши предложил наше нынешнее понимание связи возбуждения и сокращения: возбуждение на поверхностной мембране каким-то образом посылает сигнал в саркоплазматический ретикулум; при этом высвобождаются ионы кальция, которые накапливаются там во время периода расслабления и отдыха, а поток ионов кальция вызывает сократительную реакцию.

Затем Эбаши обнаружил, что очищенные миозин и актин реагируют с АТФ даже при полном отсутствии ионов кальция и регуляторное действие кальция осуществляется только в присутствии определенного белкового фактора. Им оказалась смесь тропомиозина (белка, функция которого ранее не была известна) и недавно открытого белка,

который Эбаши назвал тропонином. Обнаружив, что кальций прочно связывается с тропонином, ученый предположил, что возникающие конформационные изменения тропонина передаются через тропомиозин на актин, чтобы снять торможение, и наступает сократительная реакция — механизм, который впоследствии был подтвержден [31].

Помимо регуляторной роли кальция в сокращении мышц, Эбаши выяснил, что многочисленные клеточные процессы, включая высвобождение нейротрансмиттеров и гормонов, метаболические переключения и экспрессию генов, контролируются именно кальцием.

Американский биолог Джаред Даймонд (Jared Mason Diamond, род. 1937) продемонстрировал изотонический транспорт в желчном пузыре кролика (1967) и предположил, что транспорт NaCl увеличивает осмолярность в латеральных пространствах между клетками. Осмотически обусловленное движение H₂O увеличивало гидростатическое давление внутри этих пространств, обеспечивая движущую силу для его последующего транспорта в интерстиций [21].

Британский биолог Дерек Уильямсон (Derek Williamson, 1929–1989) вместе с нейробиологом Джейн Мелланби (Jane H.F. Mellanby, 1938–2021) и Хансом Кребсом разработал ферментный метод определения ацетоацетата и 3-гидроксibuтирата. Статья (1967), описывающая этот метод, открыла область метаболизма кетоновых тел и его регуляции. Уильямсон сформулировав идеи о комплексной регуляции метаболических путей, особенно в отношении окисления жирных кислот, синтеза липидов и метаболизма кетоновых тел [32].

В течение XX века одним из вопросов, на который пытались ответить исследователи, был: как белки, задействованные в процессах построения и управления клеток, попадают именно туда, куда необходимо? Американский биолог немецкого происхождения Гюнтер Блобель (Günter Blobel, 1936–2018) выдвинул «сигнальную гипотезу», за что был удостоен Нобелевской премии по физиологии или медицине в 1999 году. В конце 1960-х годов, будучи постдоком, он изучал секреторный путь

белков, предназначенных для вытеснения из клетки. Он и аргентино-американский клеточный биолог Дэвид Сабатини (David Domingo Sabatini, род. 1931) обнаружили, что вновь созданные белки не могут быть переварены, когда они выходят из рибосом, которые их синтезируют. Они пришли к выводу, что эти белки имеют свою отличительную область, поступают в секреторный путь по мере образования, и синтез белка продолжается [33].

Американский биолог Миклош Мюллер (Miklós Müller, род. 1930) изучал механизмы внутриклеточного пищеварения одноклеточных организмов. Совместная работа с бельгийским цитологом и биохимиком Кристианом де Дювом (Christian René de Duve, 1917–2013) привела к открытию пероксисом у одноклеточного эукариота, которые, помимо типичных пероксисомальных ферментов, встречающихся у млекопитающих, имели уникальные метаболические ферменты, в том числе те, которые участвуют в так называемом глиоксилатном обходе. Мюллер провел сравнительный анализ организации метаболических путей у различных одноклеточных анаэробных организмов, что повлияло на современные представления об эволюции эукариот и происхождении митохондрий. В 2012 году был опубликован широкий обзор метаболических путей и компартментализации органелл в анаэробных эукариотических организмах [34].

Канадский зоолог Питер Хочачка (Peter William Hochachka, 1937–2002) свои первые исследования посвятил углеводному обмену у рыб и предоставил некоторые первоначальные доказательства типов межтканевых взаимодействий, которые поддерживают энергичное передвижение лососевых. Он показал, что метаболизм может качественно и количественно различаться при высоких и низких температурах, и за этим последовало изучение биохимической адаптации белков к температуре. Его исследования, проведенные совместно с коллегами, показали, что единство метаболического потенциала — способность организмов из разных мест обитания осуществлять одни и те же метаболические реакции при соответствующих температурах среды обитания — основано на адаптивном разнообразии

кинетических и структурных свойств ферментов. Последующие эксперименты подтвердили концепцию ферментативной адаптации к новой физической переменной окружающей среды, например, к повышению давления [35].

Также Хочачка изучал адаптацию человека (на примере народа кечуа) к гипобарической гипоксии. Было выяснено, что мозг кечуа метаболизирует глюкозу с более низкой скоростью, чем у жителей равнин, что указывает на поддержание функции мозга с меньшими энергетическими затратами и меньшей потребностью в O₂. Человеческие сердца используют как глюкозу, так и жирные кислоты в качестве окислительного топлива, но обычно больше полагаются на последние. Однако было обнаружено, что сердца кечуа больше зависят от глюкозы, чем сердца жителей равнин [35].

Начиная главным образом с 1970-х годов исследователи начали использовать методы внутриклеточной регистрации для количественной оценки проводимости отдельных мембран, а также активности внутриклеточных ионов при транспорте эпителия. Были созданы электрические модели в виде принципиальных схем для высоко-резистентных эпителиев, включая мочевой пузырь кролика и собирательные протоки амфиумы, а также «протекающих» эпителиев [21].

Американский клеточный биолог-биохимик Альфред Голдберг (Alfred Lewis Goldberg, 1942–2023) совершил открытия биохимических механизмов внутриклеточного распада белков, исследовал физиологическую важность этого процесса в контроле качества белка, мышечной атрофии и презентации антигенов. Его теория состояла в том, что стабильность белка в клетках определяется его структурой. В статье 1976 года Голдберг показал: распад белков настолько избирателен, что не может быть вызван лизосомами, как считалось ранее. Таким образом, должен был существовать нелизосомный процесс, который требовал АТФ и избирательно удалял аномальные и регуляторные белки, что и было продемонстрировано последующими исследованиями. Открытия Голдберга помогли разработать лекарства (такие,

как ингибиторы протеасом), помогающие многим людям [36].

Американский биолог Джон Орам (John F. Oram, 1945–2010) был первым, кто продемонстрировал, что отток холестерина из культивируемых фибробластов приводит к заметному усилению экспрессии рецепторов ЛПНП (липопротеинов низкой плотности) и синтеза холестерина, и что частицы ЛПВП с самой высокой плотностью оказывают наибольшее влияние на этот путь оттока стерина. Орам и его коллеги установили, что ЛПВП с высоким сродством и обратимостью связываются с клетками, нагруженными холестерином, и это вызывает перемещение внутриклеточного холестерина на поверхность клетки [37].

Немецкий биофизик Рейнхардт Генрих (Reinhard Heinrich, 1946–2006) в сотрудничестве с немецко-американским клеточным биологом Томом Рапопортом (Tom Abraham Rapoport, род. 1947) работал с математическими моделями гликолиза в красных кровяных тельцах и обнаружил точное и общее определение ограничения скорости метаболических процессов. Лаборатория Сэмюэля Рапопорта (Samuel Mitja Rapoport, 1912–2004), где Генрих занимался исследованиями после защиты докторской, дала возможность применить математический анализ для подробной характеристики основных ферментов эритроцитов. Поэтому сегодня эритроцит является одной из наиболее изученных систем метаболизма. Помимо этого Генрих занимался исследованием оптимальности метаболических систем и эволюции метаболизма. Он был одним из тех, кто положил начало анализу метаболического контроля и внес существенный вклад в развитие теории метаболического моделирования [38].

Лаборатория Брюса Сиделла (Bruce D. Sidell, 1948–2011) была первой, сравнившей возможности метаболических ферментов у рыб в лабораторных условиях и первой, показавшей метаболическое предпочтение ненасыщенных жирных кислот у антарктических рыб. Признание того, что поставка АТФ является лишь одним из компонентов метаболических процессов, подготовило почву для экспериментов, связанных с потребностью в энергии

в красных и белых мышцах. Он также продемонстрировал транспорт кислорода посредством липидов в серии экспериментов с устройством, которое сконструировал и изготовил сам [39].

Японский физиолог Такаёши Ёшида (Takayoshi Yoshida, 1950–2007) с коллегами занимался изучением механистических аспектов биоэнергетики мышц человека во время тренировок. Они продемонстрировали не только важные особенности внутримышечного распределения высокоэнергетических фосфатов во время различных видов упражнений и восстановления, но также расщепление пика неорганического фосфата по мере того, как мышца или, точнее, участки мышцы становились ацидозными. Результаты исследований были показаны в таких статьях, как «Дыхание, кровообращение и энергетический обмен при физических нагрузках», «Дыхание, кровообращение, метаболизм и тренировка» и др. [40]

Американский нейробиолог Тим Бартнесс (Tim Bartness, 1953–2015) с коллегами опубликовал ряд статей, в которых рассматривалась роль различных нейропептидов в энергетическом гомеостазе, а также исследовалось влияние фотопериода и циркадных часов на то, как сибирские хомяки контролируют свою массу тела и ожирение при изменении длины дня (1980-е годы). После этого он несколько лет посвятил исследованию фотопериодических влияний на энергетический обмен и в частности изучению роли нейроэндокринных факторов и гормонов. В середине 1990-х годов Бартнесс совместно с Тимоти Янгстромом показали, что внутренние жировые отложения более чувствительны к изменениям, вызванным фотопериодом, чем внешние жировые отложения, и выяснили, что мозг играет важную роль в контроле функции белой жировой ткани [41].

Американский иммунолог Эрика Пирс (Erika L. Pearce, род. 1972) исследовала метаболические процессы, которые способствуют генерации эффекторных ответов Т-клеток и долговременной иммунологической памяти. Она выяснила, что метаболические изменения тесно связаны с функцией Т-клеток, а также то, что конкуренция питательных веществ между Т-клетками и опухолевыми клетками

в микроокружении опухоли может стимулировать прогрессирование рака. Последние годы Пирс и ее исследовательская группа сосредоточены на метаболических и митохондриальных изменениях Т-клеток в разных участках тканей, использовании субстрата Т-клетками на разных фазах иммунного ответа, а также метаболических процессах, регулирующих активацию макрофагов [42].

Заключение

Таким образом, развитие представлений о физиологии обмена веществ можно условно разделить на этапы (табл. 1):

- 1) предпосылки и становление (XVII–XVIII вв.);
- 2) развитие (XIX век);
- 3) современное состояние (XX–XXI вв.).

Таблица 1

Периодизация развития представлений о физиологии обмена веществ

Название	Хронология	Характеристика
Предпосылки и становление	XVII–XVIII века	Пищеварение стали рассматривать как последовательность ферментаций, контролируемых сбалансированным производством кислот и щелочей. Было выяснено, что окислительные процессы происходят не только в крови, но и в тканях организма.
Развитие	XIX век	Был изучен химический состав тканей тела и выяснен состав пищевых веществ, поступающих в организм, и выделяемых ими конечных продуктов распада. Исследования в данной области были объединены с достижениями химии и биохимии. Разрабатывались стандарты питания. Была открыта новая форма транспорта углекислоты с участием гемоглобина, исследовано поглощение углекислого газа растворами солей, кислот и щелочей (Сеченов И.М.).
Современное состояние	XX–XXI века	Были открыты и описаны различные ферменты и витамины, участвующие в обменных процессах. Была установлена белковая природа ферментов. Был открыт цикл Кребса, механизмы регуляции обмена холестерина и жирных кислот и т. д.

Table 1

Periodization of development of ideas about metabolic physiology

Name	Chronology	Characteristic
Prerequisites and formation	XVII–XVIII centuries	Digestion is thought as a sequence of fermentations controlled by the balanced production of acids and alkalis. It was found that oxidative processes occur not only in the blood, but in the tissues of the body.
Development	XIX century	The chemical composition of body tissues was studied; the composition of nutrients entering the body and the final decomposition products released by them was determined. Research in this area was combined with advances in chemistry and biochemistry. Nutrition standards were developed. A new form of carbon dioxide transport with the participation of hemoglobin was discovered, the absorption of carbon dioxide by solutions of salts, acids and alkalis was studied (by Sechenov I.M.).
Current state	XX–XXI centuries	Various enzymes and vitamins involved in metabolic processes were discovered and described. The protein nature of the enzymes was established. The Krebs cycle, mechanisms for regulating the metabolism of cholesterol and fatty acids, etc. were discovered.

Библиографический список/References

- Eknoyan G. Santorio Sanctorius (1561–1636) — founding father of metabolic balance studies. *American Journal of Nephrology*. 1999;19(2):226. doi: 10.1159/000013455
- Manz F. History of nutrition and acid-base physiology. *European Journal of Nutrition*. 2001;40(5):189. doi: 10.1007/s394-001-8346-7
- Kenny GP, Notley SR, Gagnon D. Direct calorimetry: a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. *European Journal of Applied Physiology*. 2017;117(9):1765. doi: 10.1007/s00421-017-3670-5
- Mikulinskii SR (Ed.). *History of biology from ancient times to the beginning of the 20th century*. Moscow: Nauka; 1972. 564 p. (In Russian). [История биологии с древнейших времён до начала XX века / под ред. С.Р. Микулинского. Москва: Наука, 1972.]
- Gibbons GF. From gallstones to genes: two hundred years of sterol research. A tribute to George J. Schroepfer Jr. *Lipids*. 2002;37(12):1153. doi: 10.1007/s11745-002-1015-y
- Manchester KL. Louis Pasteur (1822–1895) — chance and the prepared mind. *Trends in Biotechnology*. 1995;13(12):511. doi: 10.1016/S0167-7799(00)89014-9
- Nozdrachev AD, Paltsev MA. The founder of Russian physiology to the 190th anniversary of the birth of Ivan M. Sechenov. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk*, 2019;89(8):860. doi: 10.31857/S0869-5873898860-873 (In Russian). [Ноздрачев А.Д., Пальцев М.А. Отец русской физиологии. К 190-летию со дня рождения И.М. Сеченова // Вестник Российской академии наук. 2019. Т. 89, № 8. С. 860—873. doi: 10.31857/S0869-5873898860-873]
- Rössner S. Max Rubner (1854–1932). *Obesity Reviews*. 2013;14(5):432. doi: 10.1111/obr.12023
- Karczmar AG. The Otto Loewi Lecture. Loewi's discovery and the XXI century. *Progress in Brain Research*. 1996;109:1(xvii). doi: 10.1016/S0079-6123(08)62084-1
- Manchester KL. Arthur Harden: an unwitting pioneer of metabolic control analysis. *Trends in Biochemical Sciences*. 2000;25(2):89. doi: 10.1016/S0968-0004(99)01528-5
- Blackstone NW. Charles Manning Child (1869–1954): the past, present, and future of metabolic signaling. *Journal of experimental zoology. Part B, Molecular and developmental evolution*. 2006;306(1):1. doi: 10.1002/jez.b.21085
- Dean RT. Henry Drysdale Dakin (1880–1952): early studies on radical and 2-electron oxidation of amino acids, proteins and fatty acids. *Redox Report*. 1999;4(5):189. doi: 10.1179/135100099101534909
- Shampo MA, Kyle RA. Otto Meyerhof — Nobel Prize for studies of muscle metabolism. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74(1):67. doi: 10.4065/74.1.67
- Sarett HP. 1940s studies of nicotinic acid metabolism and the relationship of B-vitamin utilization to protein level in the diet. *FASEB Journal*. 1992;6(7):2487. doi: 10.1096/fasebj.6.7.1563600
- El'-Taravi YaA, Erikenova DK, Odarchenko AS, Magerramova ST, Shestakova MV. Nobel prize winners in metabolism history and diabetology. *Diabetes mellitus*. 2023;26(4):375. (In Russian). doi: 10.14341/DM13032 [Эль-Тарави Я.А., Эрикенова Д.К., Одарченко А.С., Маггеррамова С.Т., Шестакова М.В. Нобелевские открытия в истории обмена веществ и диабетологии // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 4. С. 375—381. doi: 10.14341/DM13032]
- Reutov VP. Physiologists Evgeniy Borisovich Babski (1902–1973). *Progress in physiological science*. 2012;43(2):83. (In Russian). [Реутов В.П. Физиолог Евгений Борисович Бабский (1902–1973) // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43, № 2. С. 83—93.]
- Kuchmin AN, Shulenin SN, Borisov IM. Academician N.N. Savitsky: verge of talent. *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2016;2(54):268. (In Russian). [Кучмин А.Н., Шуленин С.Н., Борисов И.М. Академик Н.Н. Савицкий: грани таланта // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2016. № 2(54). С. 268—271.]
- Blumenthal SA. Earl Sutherland (1915–1974) and the discovery of cyclic AMP. *Perspectives in Biology and Medicine*. 2012;55(2):236. doi: 10.1353/pbm.2012.0017
- Catterall WA, Scott JD. Retrospective. Edwin G. Krebs (1918–2009). *Science*. 2010;327(5965):537. doi: 10.1126/science.1186913
- Suematsu M, Aiso S. Professor Toshio Ito: a clairvoyant in pericyte biology. *The Keio Journal of Medicine*. 2010;50(2):66. doi: 10.2302/kjm.50.66
- Palmer LG. Epithelial transport in The Journal of General Physiology. *Journal of General Physiology*. 2017;149(10):897. doi: 10.1085/jgp.201711828
- Iversen L. Julius Axelrod: 20 May 1912—29 December 2004. *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society*. 2006;52:1. doi: 10.1098/rsbm.2006.0002
- Gancedo C. Alberto Sols, teacher and mentor of Spanish biochemists (1917–1989). *IUBMB Life*. 2021;64(6):545. doi: 10.1002/iub
- Stojilkovic SS, Zivadinović D, Hegedis A, Marjanović M, Radoslav K. Andjus (1926–2003): a brief summary of his life and work. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1048:1. doi: 10.1196/annals.1342.002
- Chalovich JM. Michael Bárány: a recollection. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 2012;33(6):373. doi: 10.1007/s10974-012-9295-8
- Purchase R, Hanson JR. Sir John Cornforth AC CBE FRS: his biosynthetic work. *Science Progress*. 2015;98(Pt 3):230. doi: 10.3184/003685015X14365489399849
- Sugden MC. In appreciation of Sir Philip Randle: the glucose-fatty acid cycle. *British Journal of Nutrition*. 2007;97(5):809. doi: 10.1017/S0007114507659054
- Narumiya S, Shimizu T, Yamamoto S. In Memoriam: Osamu Hayaishi (1920–2015). *Journal of Lipid Research*. 2016;57(4):517. doi: 10.1194/jlr.E067579
- Wilkinson K, Hershko A. Irwin Allan Rose (1926–2015). *Nature*. 2015;523(7562):532. doi: 10.1038/523532a
- Greenhaff P, Harris R. Muscle metabolism and fatigue — in memory of Eric Hultman (10 October 1925—9 March 2011). *The Journal of Physiology*. 2013;591(18):4403. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261354
- Endo M. Obituary: Setsuro Ebashi (1922–2006). *Nature*. 2006;442(7106):996. doi: 10.1038/442996a
- Evans RD, Stubbs M, Gibbons GF, Newsholme EA. The life and work of Dermot Hedley («Derek») Williamson (1929–1998). *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(Pt 2):237. doi: 10.1042/0300-5127:0290237
- Simon S. Günter Blobel (1936–2018). *Nature*. 2018;556(7699):32. doi: 10.1038/d41586-018-03849-3

34. Müller M, Sedwick C, Miklós Müller: The deep history of eukaryotic metabolism. *Journal of Cell Biology*. 2014;207(5):574. doi: 10.1083/jcb.2075pi
35. Somero GN, Suarez RK. Peter Hochachka: adventures in biochemical adaptation. *Annual Review of Physiology*. 2005;67:25. doi: 10.1146/annurev.physiol.67.041904
36. Goldberg A, Alfred Goldberg. *Current Biology*. 2014;24(17): R780. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.014>
37. Francis GA, Heinecke JW. Advances in high density lipoprotein formation and metabolism: a tribute to John F. Oram (1945–2010). *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1821(3):343. doi: 10.1016/j.bbali.2012.02.006
38. Cornish-Bowden A. Reinhart Heinrich (1946–2006): an annotated bibliography. *Journal of Theoretical Biology*. 2008;252(3):379. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.11.011
39. Driedzic WR, Shick JM, Somero GN, Bruce D, Sidell (20 March 1948—8 February 2011). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. 2011;160(3):440. doi: 10.1016/j.cbpa.2011.06.025
40. Fukuba Y, Whipp BJ. Professor Takayoshi Yoshida 1950–2007: an obituary. *European Journal of Applied Physiology*. 2008;103(6):615. doi: 10.1007/s00421-008-0790-y
41. Watts AG, Grill HJ. Tim Bartness (1953–2015). *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2016;310(5): R385. doi: 10.1152/ajpregu.00036.2016
42. O'Donnell MA, Erika Pearce: Fitting metabolism and immunity together, to a T. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(7):2223. doi: 10.1083/jcb.201806055

Ответственный за переписку: Суботьялов Михаил Альбертович — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности Новосибирского государственного педагогического университета, Российская Федерация, 630126, Новосибирск, ул. Виллюйская, 28. E-mail: subotyalov@yandex.ru
Суботьялов М.А. SPIN 9170-4604, ORCID 0000-0001-8633-1254
Суботьялова А.М. SPIN 8681-6985, ORCID 0000-0001-8235-4395

Corresponding author: Subotyalov Mikhail A. — PhD, MD, Professor of the Department of Anatomy, Physiology and Life Safety, Novosibirsk State Pedagogical University, 630126, Vilyuiskaya str., 28, Novosibirsk, Russian Federation, E-mail: subotyalov@yandex.ru
Subotyalov M.A. ORCID 0000-0001-8633-1254
Subotyalova A.M. ORCID 0000-0001-8235-4395