

Из истории отечественной науки о питании

© А. Е. ЛЮБАРЕВ, 1990

УДК 577.16.08

А. Е. Любарев

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ В ВИТАМИНОЛОГИИ

Научно-производственное объединение «Витамины» (генеральный дир. — проф. В. И. Гунар), Москва

История исследования витаминов интересна и поучительна. Витаминология — яркий пример области знания, возникшей и развившейся на стыке фундаментальных и прикладных наук, и изучение ее истории важно для понимания закономерностей развития пограничных областей науки.

История витаминологии кратко излагается в монографиях, посвященных химии и физиологии витаминов [1, 2, 5, 13, 14, 24, 35], питанию [8], истории биохимии [31] и науки о питании [32]. Более подробно описаны частные вопросы: история изучения отдельных витаминов (например, витамина В₁ [42]), история советской витаминологии [6]. Большое число публикаций в советской литературе посвящено диссертации Н. И. Лунина (см. [7] и работы, цитированные в ней). Популярно изложена история открытия витаминов [11].

В данной статье предпринята попытка на основании анализа имеющейся литературы выделить основные этапы, которые прошло в своем развитии учение о витаминах до 40-х годов нашего столетия.

Накопление знаний, приведших к открытию витаминов, шло по двум направлениям [2, 24, 31]. Первое связано с исследованиями потребности человека и животных в различных питательных веществах. Выдающуюся роль в этом сыграла работа Н. И. Лунина (подробнее об этом см. [7]). Второе направление связано с изучением болезней, которые в настоящее время относят к авитаминозам (цинга, бери-бери, рахит, пеллагра). Связь этих заболеваний с питанием известна в давних времен. Во многих странах в борьбе с цингой успешно использовали хвойные растения и травы, лимонный сок и т. п. [2, 3, 24]. Ряд исследователей уже в XIX веке высказывал мысль о том, что причина подобных болезней — недостаток в пище какого-то необходимого компонента. Такое мнение относительно цинги было высказано русским врачом П. С. Вышневым в 1820 г. [3] и англичанином Дж. Баддом в 1840 г. [15, 24], относительно пеллагры — основателем маисовой теории Марзари в 1810 г. [14]. Однако эти высказывания не получили в то время признания. Большинство историков медицины видит причину этого в господстве инфекционной теории болезней. Однако инфекционная теория возникла значительно позже. Главной причиной непризнания таких идей следует считать недостаточное развитие науки о питании. Действительно, для того чтобы понять, чего не хватает в пище,

нужно сначала знать, что в ней должно содержаться. Даже многие приверженцы теории «болезней пищевой недостаточности» неправильно определяли отсутствующее начало, и поэтому им не удавалось объяснить имеющиеся факты. Так, предполагали, что цинга вызвана недостатком калия, белка или щелочного компонента [15, 32]. К. Такаки, искоренивший бери-бери в японском флоте изменением диеты моряков, считал, что эта болезнь происходит от недостатка белка [2, 5, 31, 42].

Другая причина, на которую указывает К. Картер [15], заключалась в том, что до середины XIX века болезнь рассматривали лишь как «особую коллекцию симптомов» и не стремились к фундаментальному объяснению ее происхождения. Именно инфекционная теория создала новый подход к исследованию болезней и тем самым стимулировала изучение этиологии «болезней недостаточности».

Для точного установления сущности авитаминозов необходимо было также исследовать эти заболевания экспериментально на животных. Первый шаг в этом направлении был сделан благодаря открытию К. Эйкмана, работавшего в конце 80-х годов XIX века на острове Ява и обнаружившего у лабораторных кур полиневрит, сходный с бери-бери человека. Эйкман установил, что болезнь возникает при питании полированным рисом и излечивается рисовыми отрубями. Первое сообщение на эту тему им было сделано в 1890 г. в Индонезии [16], а в 1897 г. две его статьи были опубликованы в немецком журнале [17, 18]. Наблюдения Эйкмана были подтверждены А. Фордерманом в эпидемиологическом обследовании заключенных в тюрьмах на островах Ява и Мадуро. В этот период К. Эйкман считал, что болезнь вызывается ядом, присутствующим в рисе или образующимся при его переваривании, отруби же содержат противоядие [5, 15].

Исследования Н. И. Лунина, К. Социна и Ф. Коппола (см. [7]), а также Эйкмана и Фордермана завершают первый этап изучения витаминов. Он характеризуется постепенным накоплением фактов, которые привели к открытиям Н. И. Лунина и К. Эйкмана, определившим дальнейшие направления исследований.

Второй этап охватывает последние годы XIX века — первое десятилетие XX века. В эти годы исследования велись также по двум направлениям и являлись продолжением работ Н. И. Лунина и К. Эйкмана.

Публикация работ Эйкмана дала толчок развитию исследований «болезней недостаточности». В 1898 г. Эйкман был избран профессором Утрехтского университета (Голландия), в Индонезии исследования продолжил его ассистент Г. Грийнс [8].

Работы К. Эйкмана и Г. Грийнса заинтересовали норвежского ученого А. Хольста, изучавшего природу бери-бери. В 1902 г. он посетил Грийнса, после чего приступил к собственным экспериментам [25]. Эта работа привела к открытию А. Хольстом и Т. Фрелихом экспериментальной цинги у морских свинок. Уже в первой публикации в 1907 г. [26] А. Хольст и Т. Фрелих показали, что эта болезнь развивается при однообразном рационе и излечивается противцинготными питательными веществами.

В 1901—1907 гг. У. Бреддон собрал обширный материал о заболеваемости бери-бери в Малайских Штатах, подтвердивший связь болезни с питанием полированным рисом. У. Бреддон, как и первоначально К. Эйкман, придерживался токсической теории происхождения бери-бери [42].

Первым правильное объяснение этиологии бери-бери дал Г. Грийнс. В 1901 г. он указал, что рисовые оболочки содержат вещество, необходимое для деятельности нервной системы. Г. Грийнс нашел, что этим веществом особенно богаты бобы одного из видов фасоли. В 1902 г. Д. Хульшофф-Поль продемонстрировал терапевтическое и практическое действие этих бобов в наблюдениях за психическими больными приюта в Бьютензорге (Ява) [8].

В Малайских Штатах У. Флетчер в 1907 г. в наблюдениях за душевнобольными и Г. Фрейзер и А. Т. Стентон в 1909 г. при обследовании здоровых рабочих подтвердили данные У. Бреддона [8, 42].

Первые шаги в выяснении химической природы вещества, предохраняющего от бери-бери, были также сделаны К. Эйкманом. В 1906 г. [19] он нашел, что это вещество переходит в водный раствор и способно диализоваться. В 1907 г. Д. Хульшофф-Поль [30] выделил из водного экстракта бобов кристаллический препарат, названный им X-кислотой, который оказывал терапевтическое действие на кур. В 1910 г. Н. Фрейзер и А. Стентон [21] показали, что вещество растворимо в спирте и 0,3 % соляной кислоте.

Перечисленные работы привели к коренной ломке представлений об этиологии бери-бери. В 1910 г. съезд Дальневосточной ассоциации тропической медицины признал алиментарное происхождение этой болезни [15, 42].

Что касается направления исследований витаминов, начатых Н. И. Луниным, то на этом этапе они оказались тесно связанными с изучением питательной ценности белка и органических соединений фосфора [8, 9, 14, 32]. Новые задачи способствовали распространению метода, основанного на использовании искусственных смесей, разработанного Н. И. Луниным. В 1895 г. Г. Паскалису [33] не удалось сохранить жизнь кур, которым давали такую смесь. В 1896 г. У. Холл [23] получил различные результаты в зависимости от способа приготовления казеина. В 1905 г. В. Фальта и К. Т. Неггерат в опытах на крысах добавляли к искусственной

смеси (содержащей различные белки или смесь белков) лецитин, нуклеиновую кислоту и холестерин. Ни в одном случае жизнь животных сохранить не удалось [20]. Эта работа еще раз убедительно продемонстрировала существование неизвестных незаменимых пищевых веществ. Аналогичные результаты были получены и в ряде других работ [10, 32].

В 1909 г. В. Штепп из лаборатории Ф. Гофмейстера в опытах на мышах показал, что экстракция хлеба, испеченного на молоке, спиртом и эфиром делает этот хлеб неполноценным для питания. Добавление экстракта восстанавливало полноценность пищи. В. Штепп заключил, что в экстракте содержится незаменимое вещество, относимое к липоидам [37].

Таким образом, к 1910 г. одно направление исследований привело к заключению о существовании неизвестных веществ, необходимых для питания, другое — к выводу о том, что некоторые болезни обусловлены отсутствием в диете неизвестных веществ. Для создания витаминной теории необходимо было объединить обе эти идеи. Возможность такого объединения появилась уже на этом этапе, но не была реализована.

Так, В. В. Пашутин во 2-м томе своего «Учебника общей и экспериментальной патологии», изданном посмертно в 1902 г., на основании анализа обширного материала сделал совершенно правильный вывод об этиологии цинги [9]. В том же томе описаны и опыты Н. И. Лунина, но В. В. Пашутин счел их результаты ошибочными.

В 1905 г. проф. Утрехтского университета К. Пекельхаринг продемонстрировал, что незаменимые питательные вещества требуются организму в предельно малых количествах. Статья К. Пекельхаринга была опубликована на голландском языке и, по-видимому, осталась неизвестной исследователям питания [5, 8, 24, 31, 32]. Однако в это же время коллега К. Пекельхаринга по университету и его бывший ассистент К. Эйкман изучали природу вещества, предохраняющего от бери-бери. В 1906 г. К. Эйкман присоединился к мнению Г. Грийнса, что бери-бери — «болезнь пищевой недостаточности» [19]. Предполагается [4, 15], что этот вывод был сделан под влиянием К. Пекельхаринга. Более общих выводов, однако, сделано не было, а все попытки К. Пекельхаринга выделить неизвестные вещества не увенчались успехом [8, 24].

В 1906 г. английский биохимик Ф. Хопкинс совместно с Э. Уилкок впервые показал незаменимость в питании простого органического вещества (триптофана) [32]. В дальнейшем Ф. Хопкинс безуспешно пытался длительно поддерживать жизнь животных на искусственной смеси и в результате пришел к выводу о существовании других незаменимых веществ [34]. В том же 1906 г. в своей лекции он высказал мнение, что естественная пища содержит множество факторов, столь же необходимых, как и основные ее компоненты — белки, жиры, углеводы и соли. Ф. Хопкинс также отметил, что рахит и цинга вызваны отсутствием таких факторов [32]. К сожалению, он не обратил внимания на работы К. Эйкмана и Г. Грийнса [34], не присоединил к названным болезням бери-бери и, главное, не увидел перспективного

направления в поиске витаминов. Его попытки выделить их также окончились неудачей [34].

В 1908 г. Г. Шауман, изучавший этиологию бери-бери, выдвинул ошибочную теорию, согласно которой эта болезнь вызвана недостатком органически связанного фосфора. Заслугой Г. Шаумана, однако, является то, что в 1910 г. он (не приводя, правда, никаких доказательств) объединил в одну группу с бери-бери также цингу, рахит и пеллагру [36]. Впоследствии это позволило К. Функу сформулировать витаминную концепцию [13].

Таким образом, к 1910 г. были созданы все предпосылки для создания витаминной теории. Недоставало лишь главного — не был выделен ни один витамин. Эта задача оказалась не под силу физиологам и медикам, за ее решение должны были взяться химики. Их работы открывают третий этап исследований витаминов.

В 1910 г. директора Листеровского института в Лондоне Ч. Мартина посетил У. Бреддон и сообщил ему подробные сведения о бери-бери. Сразу оценив значение этого вопроса, Ч. Мартин предположил, что в полированном рисе отсутствует какая-то аминокислота, и рекомендовал заняться этой проблемой К. Функу, имевшему опыт работы с белками [13].

После съезда Дальневосточной ассоциации тропической медицины в Маниле (февраль 1910 г.) поиском антиневритического вещества на Филиппинах занялся также американский врач Э. Веддер. В сентябре того же года он привлек к этой работе химика Р. Уильямса [42]. В Японии этим же вопросом занялся У. Судзуки.

1911—1913 гг. стали переломными в развитии витаминологии. За это короткое время появилось большое число работ, заложивших основы витаминной теории. На первое место следует поставить исследования К. Функа. После ряда предварительных опытов он пришел к выводу, что активное вещество, предупреждающее бери-бери, является простым азотсодержащим органическим основанием, и применил методы, разработанные для выделения этих соединений [13]. В 1911 г. он сделал первое сообщение о выделении кристаллического активного вещества из рисовых отрубей. Затем это вещество было выделено им также из-дрожжей и некоторых других источников. Этот препарат не был (как выяснилось впоследствии) индивидуальным химическим веществом, но проявлял активность на голубях в дозах 4—5 мг [12, 13]. В 1912 г. аналогичный кристаллический препарат был получен У. Судзуки и соавт. из рисовых отрубей и назван оризанином [41].

В 1912—1913 гг. А. Хольст и Т. Фрелих опубликовали тщательное и обширное исследование экспериментальной цинги, в котором доказали, что она тождественна цинге человека и вызвана отсутствием в диете вещества, источником которого могут служить свежие фрукты и овощи [27, 28].

В 1911—1913 гг. В. Штепп доказал, что обнаруженное им ранее незаменимое вещество липонидной природы не относится к жирам и известным липоидам (лецитин, холестерин, кефалин, цереброзиды и фитин) [38—40].

В это же время Ф. Хопкинс в тщательно проведенном эксперименте на крысах показал,

что для роста животных необходимы вещества, присутствующие в небольших количествах в молоке; при этом их действие не связано с улучшением усвояемости основных компонентов пищи. Эта работа [29] была опубликована в июле 1912 г., но ее результаты Ф. Хопкинс докладывал еще в 1911 г. на заседании Английского биохимического клуба. Нужно отметить, что Ф. Хопкинс и К. Функ, работавшие соответственно в Кембридже и Лондоне, были хорошо информированы о работах друг друга [34].

Витаминная концепция была сформулирована К. Функом в обзоре, опубликованном в июне 1912 г. [22]. В нем приведены доказательства того, что бери-бери, цинга и пеллагра являются «болезнями недостаточности» (в заключении высказано аналогичное предположение относительно рахита). Каждая из этих болезней, по мнению К. Функа, вызывается отсутствием специфического вещества. К. Функ считал, что эти вещества составляют особую химическую группу азотистых соединений, и дал им название «витамины». Он также высказал уверенность, что открытые Ф. Хопкинсом факторы роста аналогичны, если не идентичны, витаминам. Эта концепция была затем развита им в монографии, вышедшей в 1914 г., которую он так и назвал «Витамины» [12]. Но для того чтобы эта концепция получила завершенность, необходимо было еще доказать множественность витаминов и их идентичность факторам роста [2, 24]. Важную роль в этом сыграли работы американских исследователей.

В 1913 г. Э. Мак-Коллум и М. Дэвис (и одновременно с ними Т. Осборн и Л. Мендель) пришли к выводу, что в некоторых жирах (молочном, рыбьем, жире яичного желтка) содержится фактор, необходимый для роста. Лишь в 1915 г. под влиянием работ К. Функа, Ф. Хопкинса и Э. Веддера и, избавившись от экспериментальных ошибок, они убедились в существовании водорастворимого фактора, который в виде ничтожной примеси содержался в препарате лактозы. Эти факторы были в 1916 г. обозначены латинскими буквами А и В. В последующие годы было показано, что фактор В и антиневритический витамин взаимозаменяемы, а отсутствие фактора А вызывает специфический авитаминоз — ксерофтальмию. По предложению Дж. Друммонда в 1920 г. появились названия: витамин А и витамин В — комбинация терминов, предложенных К. Функом и Э. Мак-Коллумом. Третьим витамином (С) было названо вещество, предохраняющее человека и морскую свинку от цинги [2, 5, 8, 24, 32]. Это событие завершило третий этап исследований витаминов.

Дальнейший прогресс в изучении витаминов был связан с развитием как биологических, так и химических и физико-химических методов. На четвертом этапе (20-е годы) преобладали биологические исследования. В первую очередь развивались методы получения экспериментальных авитаминозов.

В 1916—1917 гг. было открыто заболевание собак «черный язык», тождественное пеллагре человека. В 1919 г. Э. Мелланби получил у щенков экспериментальный рахит и

показал, что это заболевание излечивается жирами, богатыми витамином А. Совершенствовались также методики моделирования экспериментальных цинги (на морских свинках), бери-бери (на птицах) и А-авитаминоза (на крысах) [1, 5]. Продолжались опыты с искусственными смесями, которые теперь содержали в качестве источника витаминов дрожжи и рыбий жир или сливочное масло. Эти опыты привели к открытию в 20-х годах двух новых жирорастворимых витаминов (Е и К).

Уже в 1922 г. было показано различие между антиксерофтальмическим витамином А и антирахитическим витамином D. В 1926 г. было доказано существование двух витаминов В, получивших название В₁ и В₂.

Важным успехом было также открытие в 20-х годах провитаминов. Благодаря применению спектральных методов было установлено, что витамин D образуется при УФ-облучении стерина. В 1929–1930 гг. было доказано, что каротин способен в организме крысы превращаться в витамин А [5].

Независимо от исследований витаминов в 20-е годы изучался «биос», открытый в 1901 г. фактор, необходимый для роста культурных дрожжей. Было показано, что «биос» является смесью веществ, в 1928 г. одно из них было выделено и идентифицировано с инозитом [5]. Уже тогда высказывалось мнение о родстве «биоса» с витаминами группы В [1, 13].

Таким образом, в 20-х годах значительно углубилось понимание общебиологической роли витаминов. Были установлены их связь со всеми физиологическими функциями организма, влияние на различные патологические процессы. Начало проявляться значение витаминов для растений и микроорганизмов [1]. Важность установления роли витаминов подтверждалась присуждением в 1929 г. К. Эйкману и Ф. Хопкинсу Нобелевской премии по физиологии и медицине [34].

Пятый этап (30-е годы) можно назвать периодом химического исследования витаминов [2]. В этот сравнительно короткий и плодотворный период были выделены в чистом виде почти все витамины, установлена их структура и осуществлен химический синтез.

В 30-е годы было открыто и несколько новых витаминов. Выделение рибофлавина привело к открытию самостоятельных витаминов В₆ и РР, ранее отождествляемых с витамином В₂, а выделение аскорбиновой кислоты — к открытию витамина С. В эти годы началось параллельное изучение витаминов и «биоса». Одна из фракций последнего — пантотеновая кислота — в 1939 г. была идентифицирована с цыплячьим антидерматитным фактором, открытым в 1935 г.; были получены данные о сходстве ее с малоизученным витамином В₃, известным с 1928 г. Другая фракция — биотин — в 1940 г. была отождествлена с витамином Н — фактором против токсичности яичного белка, открытым в 1931 г. [5].

С получением витаминов в чистом виде и выяснением их структуры открылась возможность изучения механизма их физиологического действия. Уже в 30-е годы для витаминов В₂, В₁ и РР была установлена коферментная функция [2].

Таким образом, если в 1930 г. о химической природе витаминов практически ничего не было известно, то к 1940 г. этот вопрос был в основном решен [2, 5]. В 40-е годы были открыты и выделены два новых витамина, связанных с функцией кроветворения, — фолиевая кислота и витамин В₁₂. В последующие годы детально изучался механизм биологического действия витаминов.

Такова общая схема истории витаминологии. Эта схема может служить основой для более подробного изложения истории развития учения о витаминах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Безсонов Н. А. Витамины: Новейшие достижения. — Л., 1929.
2. Букин В. Н. Витамины. — М., Л., 1940.
3. Ефремов В. В. // Вопр. питания. — 1952. — № 2. — С. 47–52.
4. Ефремов В. В. // Там же. — 1954. — № 5. — С. 3–11.
5. Кудряшов Б. А. Биологические основы учения о витаминах. — М., 1948.
6. Лавров Б. А. Очерки по истории советской витаминологии. — М., 1980.
7. Любарев А. Е. // Вопр. питания. — 1990. — № 4. — С. 74.
8. МакКолум И. В., Саймондс Н. Новое в учении о питании и кормлении: Пер. с англ. — М.; Л., 1934.
9. Пашутин В. В. Курс общей и экспериментальной патологии: Т. 2. — СПб., 1902.
10. Реман Ф. Искусственное питание и витамины: Пер. с нем. — М., 1922.
11. Сало В. М. Витамины и жизнь. — М., 1969.
12. Функ К. Витамины, их значение для физиологии и патологии с особым обзорением авитаминозов: Пер. с франц. — М., 1922.
13. Функ К. Витамины: История и практическое значение их открытия: Пер. с франц. — М.; Л., 1928.
14. Черкес Л. А. Витамины и авитаминозы. — М.; Л., 1929.
15. Carter K. C. // Med. Hist. — 1977. — Vol. 21. — P. 119–136.
16. Eijkman C. // Geneesk. T. Ned. Ind. — 1890. — Vol. D-30. — P. 295–334.
17. Eijkman C. // Arch. path. Anat. — 1897. — Bd 148. — S. 523–532.
18. Eijkman C. // Ibid. — Bd 149. — S. 187–194.
19. Eijkman C. // Arch. Hyg. — 1906. — Bd 58. — S. 150–170.
20. Falta W., Noeggerath C. T. // Beitr. chem. Physiol. Path. — 1905. — Bd 7. — S. 313–322.
21. Fraser H., Stanton A. T. // Lancet. — 1910. — Vol. 2. — P. 1755–1757.
22. Funk C. // J. State Med. — 1912. — Vol. 20. — P. 341–368.
23. Hall W. S. // Arch. Physiol. — 1896. — Vol. 8. — P. 142–153.
24. Harris L. J. Vitamins in Theory and Practice. — Cambridge, 1955.
25. Holst A. // J. Hyg. — 1907. — Vol. 7. — P. 619–633.
26. Holst A., Frölich T. // Ibid. — P. 634–671.
27. Holst A., Frölich T. // Z. Hyg. Infektionskr. — 1912. — Bd 72. — S. 1–120.

28. Holst A., Frölich T. // *Ibid.*—1913.— Bd 75.— S. 334—344.
29. Hopkins F. G. // *J. Physiol. (Lond.)*.— 1912.— Vol. 44.— P. 425—460.
30. Hulshoff Pol D. J. // *Geneesk. T. Ned. Ind.*— 1907.— Vol. D-47.— P. 688—702.
31. Leicester H. M. *Development of Biochemical Concepts from Ancient to Modern Times.*— Cambridge, 1974.
32. McCollum E. V. *A History of Nutrition.*— Cambridge, 1957.
33. Pasqualis G. // *Atti Ist. Venet. scienz. let. arti. Ser. 7.*— 1895.— P. 535—554.
34. *Les Prix Nobel en 1929.*— Stockholm, 1930.
35. Rosenberg H. R. *Chemistry and Physiology of the Vitamins.*— New York, 1945.
36. Schaumann H. *Die Ätiologie der Beriberi unter Berücksichtigung des gesamten Phosphorstoffwechsels.*— Leipzig, 1910.
37. Stepp W. // *Biochem. Z.*— 1909.— Bd 22.— S. 452—460.
38. Stepp W. // *Z. Biol.*— 1911.— Bd 57.— S. 135—170.
39. Stepp W. // *Ibid.*— 1912.— Bd 59.— S. 366—395.
40. Stepp W. // *Ibid.*— 1913.— Bd 62.— S. 405—417.
41. Sūzuki U., Shimamura T., Odaki S. // *Biochem. Z.*— 1912.— Bd 43.— S. 89—153.
42. Williams R. R. *Toward the Conquest of Beri-Beri.*— Cambridge, 1961.

Поступила 17.03.89