

Список литературы

1. Асатиани В. С. Биохимические изменения крови у спортсменов во время тренировки в условиях гор. — В кн.: Спортивная медицина. М.: Медицина, 1959, с. 227—230.
2. Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1960.—216 с.
3. Березовский В. А. (ред.). Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности. — Киев: Наук. думка, 1978.—216 с.
4. Бертиштейн А. Д. Человек в условиях среднегорья. — Алма-Ата: Казахстан, 1967.—218 с.
5. Богомолец А. А. Введение в учение о конституциях и диатезах. — М.: Изд-во Наркомздрава РСФСР, 1928.—230 с.
6. Быков К. М., Мартинсон З. З. Материалы по физиологии горного климата. — Арх. биол. наук, 1933, 33, вып. 1/2, с. 147—148.
7. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. — М.: Медицина, 1967.—364 с.
8. Зенгбуш П. Молекулярная и клеточная биология. — М.: Мир, 1982, т. 3. — 344 с.
9. Лазарис Я. А., Серебровская И. А. Нарушения кислотно-щелочного гомеостаза. — Л.: Б. и., 1978.—78 с.
10. Миррахимов М. М., Калько Т. Ф. Физиология человека. О роли гиперкапнического стимула в регуляции дыхания. — Физиол. журн. СССР, 1976, 62, № 7, с. 1019—1023.
11. Робинсон Дж. Р. Основы регуляции кислотно-щелочного равновесия. — М.: Медицина, 1969.—71 с.
12. Серебровская Т. В., Липский П. Ю. Уровни наследственной обусловленности показателей кардио-респираторной системы человека. — Физиол. журн., 1982, 28, № 3, с. 267—273.
13. Сиротинин Н. Н. История развития учений о горной болезни. — Сб. работ Казан. мед. ин-та, 1931, вып. 1, с. 3—9.
14. Сиротинин М. М. Життя на висотах та хвороба висоти. — К.: Вид-во АН УРСР, 1939.—225 с.
15. Сиротинин Н. Н. Некоторые итоги изучения гипоксии. — Патологическая физиология, 1957, № 1, с. 5—18.
16. Шмальгаузен И. И. Факторы эволюции (теория стабилизирующего отбора). — М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1946.—396 с.
17. Barcroft J. The respiratory function of the blood. — Lessons from High Altitudes. — Cambridge, 1925, vol. 93.—207 p.
18. Dürig A., Luns N. Beobachtung über die Wirkung des Höhenklimas auf Teneriffa. — Biochem. Z., 1912, 39, N 5, S. 435—468.
19. Galton F. The history of twins as a criterion of the relative power of nature and nurture. — J. Antrop. Inst., 1875, 5, N 5, p. 391—400.
20. Granjean E. Physiologie du climat de la montagne. — J. Physiol., France, 1948, 40, N 1, p. 1A—96A.
21. Holsinger K. The relative effect of nature and nurture influences on twin differences. — J. Educ. Psychol., 1971, 31, N 3, p. 338—344.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 03.01.83

УДК 575.1:616—009.6

Н. Е. Зайцева, М. Л. Тараховский

О ГЕНОТИПИЧЕСКОЙ ОБУСЛОВЛЕННОСТИ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА НА ВЕГЕТОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА В УСЛОВИЯХ НОРМОКСИИ И ВЫСОКОГОРНОЙ ГИПОКСИИ

Известно, что ответная реакция организма на воздействие лекарств, как и реакция на другие средовые факторы, генетически детерминирована [2, 6, 9, 12]. Установлен генетический полиморфизм фармакокинетических особенностей действия лекарств и, в частности, процессов их биотрансформации в печени [10, 13, 14]. Выявлена зависимость между фенотипической вариабельностью реакций организма на лекарства и генетически детерминированным полиморфизмом ферментных белков [2, 7].

Вместе с тем удельный вес средовых и генетических факторов в фенотипическом разнообразии взаимодействий лекарства и организма является предметом дискуссии. На примере сульфаниламидных (сульфален) и противовоспалительных (бутадиион, антипирин, натрий сали-

Таблица 1. Характер местной реакции на вегетотропные средства в условиях нормоксии и высокогорной гипоксии, n=22

Исследуемые препараты	Нормоксия			Высокогорная гипоксия		
	Время появления реакции, мин	Максимальная площадь, мм ²	Время появления максимальной площади, мин	Максимальная площадь, мм ²	Время появления максимальной площади, мин	Корригированная площадь, мм ²

цилат) препаратов показано [8, 15], что к наиболее жестко генетически детерминированным фармакокинетическим показателям относятся — время полужизни препаратов, кажущийся объем распределения. Для других констант фармакокинетики (константа скорости всасывания, удельный объем распределения) генетическая обусловленность менее значима.

Одним из основных методических подходов к изучению соотношения генотипа и среды является близнецовый метод исследований [2]. Используя данный метод, исследованиями показана [1, 5] соотносительная роль генотипа и среды в фенотипическом разнообразии параметров внешнего дыхания, газообмена, газового и кислотно-основного состава крови при различных воздействиях на организм и, в частности, при гипоксии. Известно, что изменение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе является паратипическим признаком, существенно влияющим на основные параметры жизнедеятельности организма. В связи с этим мы исследовали генетическую обусловленность реакций организма на вегетотропные средства у монозиготных (МБ) и дизиготных (ДБ) близнецов в условиях нормоксии и высокогорной гипоксии.

Методика. Обследовано 22 мальчика в возрасте 14—18 лет, из них 5 пар МБ и 6 пар ДБ. Исследования проводили в динамике в г. Киеве и на 2—3 день пребывания в условиях высокогорья (Северный Кавказ, Чегем, 2300 м над уровнем моря). Вегетотропные средства — ацетилхолина хлорид, адреналина гидрохлорид, гистамина дихлорид (все в концентрации 1:1000) вводили внутривенно по 0,1 мл в сгибательную поверхность предплечья. Учитывали время появления реакции, величину максимальной площади гиперемии или волдыря и время ее возникновения [3]. При введении всех исследуемых веществ вычисляли показатель «корригированной площади», для чего площадь пятна умножали на коэффициент, который при максимально выраженной гиперемии составлял 1, при умеренной — 0,66, при легкой, но четкой — 0,33 и при едва заметной — 0,17 [4].

Выбор препаратов определялся тем, что они одновременно являются фармакологическими агентами и анализаторами, с помощью которых можно судить о функциональном состоянии различных звеньев вегетативной нервной системы.

Рассчитывали коэффициент наследуемости Хольцингера (H) и коэффициент внутрисемейной корреляции (r), указывающие, насколько генетически детерминировано фенотипическое разнообразие признаков [2, 11].

Результаты и их обсуждение. Данные о характере реакции организма на исследованные вегетотропные препараты в условиях нормоксии и высокогорной гипоксии представлены в табл. 1.

Судя по полученным в условиях нормоксии данным, внутривенное введение каждого из трех исследованных препаратов характеризовалось отчетливой местной реакцией в виде локальной гиперемии, а при гистамине — появлением волдыря. Данная ответная реакция возникала наиболее быстро при введении гистамина, медленнее — при введении ацетилхолина и адреналина (различия между последними незначительны, $p > 0,05$). Аналогичные закономерности выявлены и при сравнении размеров максимальной и корригированной площадей гиперемии и волдыря. Следует отметить, что, по данным размеров корригированных площадей, отражающих одновременно интенсивность процесса, реакция на адреналин была более отчетлива, чем на ацетилхолин. В условиях нормоксии не выявлено различий в параметрах, характеризующих время возникновения наиболее выраженных кожных проявлений.

В условиях высокогорной гипоксии выявлены существенные различия в характере интенсивности ответной реакции на введение исследуемых препаратов. При действии ацетилхолина, адреналина, гистамина существенно сокращалось время появления ответной реакции. В отличие от данных, полученных в условиях нормоксии, различий в этом параметре между отдельными препаратами не отмечалось. Не было выявлено также различий в размерах максимальных площадей при действии каждого из препаратов в условиях нормоксии и высокогорной гипоксии.

В то же время интервальных площадей, у ацетилхолина и ги

Характер качества ригированных площадей такого рода при достоверно отмечено холин.

Получив данные о действии препаратов парциального давления, возможную роль генотипа с организмом.

Исследованиями на существенная роль организма на вводимое не было судить по в при исследовании та введение ацетилхолина площадей при в площади при введении ной площади волдыря мости был ниже 0,5, ции по этому показателю.

Только в отношении на введение адреналина, детельствующие о су явлении этих признаков.

В условиях высокогорья контроль над всеми нотики была установлена. Можно было бы судить ким показателями, ка холина, адреналина, на. По показателю к дение гистамина коэффициент в условиях нормоксии эритемы в ответ на в ниже 0,5, но коэффициент выше, чем у Д.

В условиях высокогорья данные, свидетельствующие о ма стамина.

Представленные генетических факторов кающих в ответ на в

Установлено, что ется существенным п венные различия в р местной реакции на в этих условиях сохранность фенотипический организм.

Полученные данные о роли генотипа. Это, по нашему мнению, принцип индивиду детерминированном кинетических характере

одов к изучению соотноше-
й метод исследований [2]
оказана [1, 5] соотноситель-
м разнообразии параметров
кислотно-основного состава
изм и, в частности, при ги-
ого давления кислорода во
признаком, существенно
тельности организма. В свя-
словленности реакций орга-
отных (МБ) и дизиготных
сокогорной гипоксии.

14—18 лет, из них 5 пар МБ и (неве и на 2—3 день пребывания 00 м над уровнем моря). Вегетогидрохлорид, гистамина дихлорид по 0,1 мл в сгибательную пореакции, величину максимальной новения [3]. При введении всех гированной площади», для чего при максимальной выраженной кой, но четкой — 0,33 и при едва

овременно являются фармаколо-
горых можно судить о функци-
альной системы.

ингера (H) и коэффициент внут-
риветически детерминировано фено-

характере реакции организ-
мы в условиях нормоксии и
бл. 1.

сии данным, внутрикожное паратов характеризовалось ой гиперемии, а при гиста- реакция возникала на- енное — при введении апе- оследними несущественны, лены и при сравнении раз- шадей гиперемии и волды- ов корригированных пло- юсть процесса, реакция на тилхоли. В условиях нор- а, характеризующих время х проявлений.

лены существенные различия на введение исследуемых веществ, адреналина, гистамина и ацетилхолина. В ответной реакции. В отличие от гипоксии, различий в этом параметре не было выявлено. Не было выявлено различий в площади при действии и в высокогорной гипоксии.

В то же время интенсивность проявлений, судя по размерам скорректированных площадей, уменьшалась в условиях высокогорья при действии ацетилхолина и гистамина.

Характер качественных различий в размерах максимальных и корригированных площадей в условиях высокогорной гипоксии был аналогичен таковому при нормоксии. При этом снижение интенсивности реакции достоверно отмечалось в ряду: гистамин > адреналин > ацетилхолин.

Получив данные, свидетельствующие о различиях в действии исследуемых препаратов под влиянием паратипического фактора — уровня парциального давления кислорода — мы в последующем исследовали возможную роль генотипа во взаимодействии фармакологического агента с организмом.

Исследованиями, проведенными в условиях нормоксии, установлена существенная роль наследственных факторов в ответной реакции организма на вводимые вегетатропные средства (табл. 2). Об этом можно было судить по высокому коэффициенту наследуемости Хольцингера при исследовании таких показателей, как время появления реакции на введение ацетилхолина, адреналина, гистамина, размеры корригированных площадей при введении ацетилхолина и адреналина, максимальной площади при введении ацетилхолина. Хотя по показателю корригированной площади волдыря при гистаминовой пробе коэффициент наследуемости ниже 0,5, тем не менее коэффициент внутриспарной корреляции по этому показателю у МБ был значительно выше, чем у ДБ.

Только в отношении показателей максимальной площади гиперемий на введение адреналина и гистамина не были получены данные, свидетельствующие о существенной роли генотипа в фенотипическом проявлении этих признаков.

В условиях высокогорной гипоксии выявлен жесткий генетический контроль над всеми теми признаками, в отношении которых роль генотипа была установлена в условиях нормоксии (табл. 2). Об этом можно было бы судить по высокому коэффициенту Хольцингера по таким показателям, как время появления реакции на введение ацетилхолина, адреналина, максимальной площади при введении ацетилхолина. По показателю скорректированной площади волдыря в ответ на введение гистамина коэффициент наследуемости был значительно выше, чем в условиях нормоксии. Хотя по показателям максимальной площади эритемы в ответ на введение адреналина коэффициент Хольцингера был ниже 0,5, но коэффициент внутриспарной корреляции МБ был значительно выше, чем у ДБ.

В условиях высокогорья, как и в условиях нормоксии не были получены данные, свидетельствующие о генетической детерминированности показателя максимальной площади гиперемии на введение гистамина.

Представленные данные свидетельствуют о существенной роли генетических факторов в реализации местных реакций организма, возникающих в ответ на введение ацетилхолина, адреналина, гистамина.

Установлено, что изменение парциального давления кислорода является существенным паратипическим фактором, определяющим качественные различия в ряде показателей, характеризующих особенности местной реакции на вводимые вегетотропные средства. Вместе с тем и в этих условиях сохраняется жесткая генетическая детерминированность фенотипических характеристик взаимодействия данных веществ с организмом.

Полученные данные подчеркивают принципиальное значение исследования роли генотипа при анализе действия лекарств на организм. Это, по нашему мнению, будет способствовать успешному развитию принципов индивидуализированной терапии, основанной на генетически детерминированном разнообразии фармакодинамических и фармакокинетических характеристик действия лекарств.