

*Roger J. Williams*

Professor of Chemistry  
Director, Biochemical Institute  
University of Texas

***BIOCHEMICAL INDIVIDUALITY***

THE BASIS FOR THE GENETOTROPHIC CONCEPT

New York, John Wiley and Sons, Inc.  
London, Chapman and Hall, Limited

*Р. Уильямс*

**БИОХИМИЧЕСКАЯ  
ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ**

**ОСНОВЫ  
ГЕНЕТОТРОФНОЙ КОНЦЕПЦИИ**

Перевод с английского  
Ж. Г. ШМЕРЛИНГ

Под редакцией и с предисловием  
проф. С. Я. КАПЛАНСКОГО

**ИЗДАТЕЛЬСТВО ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

*Москва, 1960*

## АННОТАЦИЯ

Книга президента американского химического общества известного биохимика Роджера Уильямса посвящена одному из наиболее актуальных вопросов не только современной биохимии, но и биологии в целом, а именно пределам биохимической изменчивости организма человека и роли этой изменчивости в процессах жизнедеятельности, а также в возникновении различных заболеваний. Большое значение имеет проводимая автором критика широко распространенного в США и некоторых других капиталистических странах мнения о том, будто бы с наследственными заболеваниями бороться невозможно. Большой интерес, в особенности для фармакологов и врачей, представляют собранные в книге данные об индивидуальной чувствительности людей и животных к различного рода ядам и фармакологическим препаратам, о различном влиянии температуры и изменений в атмосферном давлении на процессы обмена, об извращениях во вкусовой чувствительности и т. д.

Книга предназначена для широких кругов биологов и врачей.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию . . . . .	5
<i>Глава I. Биологическая изменчивость. Ее значение в биологии и медицине</i> . . . . .	9
Литература . . . . .	16
<i>Глава II. Генетические основы биохимической индивидуальности</i> . . . . .	17
Литература . . . . .	29
<i>Глава III. Анатомическая изменчивость и ее значение</i> . . . . .	30
Пищеварительный тракт . . . . .	32
Сердце. Система кровообращения. Кровь . . . . .	42
Органы дыхания . . . . .	51
Мышцы . . . . .	53
Анатомия нервной системы . . . . .	59
Эндокринные железы . . . . .	64
Резюме . . . . .	64
Литература . . . . .	64
<i>Глава IV. Индивидуальность химического состава</i> . . . . .	66
Содержание воды в организме . . . . .	68
Группы крови. Белки крови . . . . .	68
Неорганические компоненты крови . . . . .	70
Различные органические компоненты крови . . . . .	73
Аминокислоты в крови . . . . .	76
Витамины в крови . . . . .	78
Интерпретация данных по пределам колебаний состава нормальной крови . . . . .	79
Состав слюны . . . . .	82
Состав желудочного сока . . . . .	84
Состав сока двенадцатиперстной кишки . . . . .	86
Состав молока . . . . .	86
Костная ткань . . . . .	87

Кожа . . . . .	89
Волосы . . . . .	90
Содержание кальция в пупочном канатике . . . . .	90
Различные наблюдения по изменчивости химического состава . . . . .	91
Литература . . . . .	91
<b>Глава V. Индивидуальные различия, затрагивающие ферментные системы . . . . .</b>	<b>96</b>
Щелочная фосфатаза крови . . . . .	96
Кислая фосфатаза крови . . . . .	97
Аргиназа крови . . . . .	98
Холинэстераза крови . . . . .	99
Сывороточная амилаза . . . . .	100
Каталаза плазмы . . . . .	101
Сывороточная фенолсульфатаза . . . . .	101
Сывороточная липаза . . . . .	102
Пептидазы эритроцитов человека . . . . .	102
Альдолаза крови . . . . .	102
Дегидропептидаза . . . . .	103
Конъюгаза витамина В <sub>6</sub> . . . . .	103
$\beta$ -Глюкуронидаза крови . . . . .	103
Ферменты пищеварительных соков . . . . .	104
Ферменты в тканях . . . . .	104
Активность аргиназы в коже . . . . .	104
Активность карбоангидразы аортальной стенки у человека . . . . .	105
Активность аденозинтрифосфатазы в сосудистой системе . . . . .	105
Ферменты, участвующие в использовании D-фенилаланина . . . . .	106
Обмен пирувата у разных линий крыс . . . . .	107
Резюме . . . . .	107
Литература . . . . .	108
<b>Глава VI. Эндокринные железы . . . . .</b>	<b>111</b>
Изменчивость, связанная со щитовидной железой . . . . .	112
Изменчивость, связанная с паращитовидными железами . . . . .	116
Изменчивость активности инсулина . . . . .	117
Изменчивость содержания эстрогенов . . . . .	121
Изменчивость содержания андрогенов . . . . .	123
Изменчивость выделения стероидов . . . . .	125

Индивидуальная изменчивость гипофиза . . . . .	127
Резюме . . . . .	132
Литература . . . . .	132
<b>Глава VII. Типы экскреции . . . . .</b>	<b>135</b>
Литература . . . . .	143
<b>Глава VIII. Реакция организма на фармакологические препараты . . . . .</b>	<b>146</b>
Резюме . . . . .	161
Литература . . . . .	162
<b>Глава IX. Разнообразные доказательства индивидуальности</b>	<b>165</b>
Основной обмен . . . . .	165
Типы роста . . . . .	167
Типы регуляции температуры . . . . .	168
Чувствительность к боли . . . . .	169
Действие недостатка кислорода . . . . .	171
Изменчивость, зависящая от кровяного давления, скорости кровотока и т. д. . . . .	174
Действие электричества . . . . .	176
Вкусовая чувствительность . . . . .	176
Паразиты, симбионты и т. д. . . . .	181
Опыты по трансплантации и т. д. . . . .	183
Литература . . . . .	183
<b>Глава X. Индивидуальность в питании . . . . .</b>	<b>187</b>
Калий . . . . .	187
Кальций . . . . .	189
Микроэлементы . . . . .	192
Аминокислоты . . . . .	195
Витамин А . . . . .	198
Витамин D . . . . .	203
Витамин С . . . . .	204
Витамины группы В . . . . .	207
Почему индивидуальны потребности в пище? . . . . .	218
Самостоятельный выбор пищи — средство удовлетворения индивидуальных потребностей . . . . .	221
Ограничение самостоятельного выбора пищи — новый метод определения пищевой недостаточности . . . . .	223
Литература . . . . .	226
<b>Глава XI. Генетотрофный принцип . . . . .</b>	<b>231</b>
Резюме . . . . .	244
Литература . . . . .	245

---

<i>Глава XII.</i> Идея биохимической индивидуальности в приложении к биологии . . . . .	247
<i>Глава XIII.</i> Идея биохимической индивидуальности в приложении к медицине . . . . .	255
Литература . . . . .	272
<i>Глава XIV.</i> Идея биохимической индивидуальности в приложении к психиатрии . . . . .	274
Литература . . . . .	290

## ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Книга известного американского биохимика Роджера Уильямса посвящена одной из актуальных проблем не только биохимии и биологии, но и медицины. До недавнего времени проблема внутривидовой изменчивости животных изучалась главным образом в морфологическом отношении. Данные о физиологической и биохимической изменчивости отдельных особей в пределах одного вида начали накапливаться только в течение последних десятилетий, причем сразу же выяснилось, что внутривидовая изменчивость как в отношении состава различных органов и тканей, так и в отношении активности разных ферментных систем может быть очень значительной. У животных одного и того же помета и даже у однояйцовых близнецов были отмечены ясно выраженные различия в химическом составе крови и отдельных органов, а также в интенсивности тех или иных процессов обмена.

В связи с этими данными возник крайне важный для медицины и биологии вопрос о том, что же следует вкладывать в понятие «биохимическая норма» и как следует рассматривать крайние значения тех или иных показателей состава организмов или интенсивности процессов обмена веществ, которые нередко можно обнаружить у клинически здоровых животных и людей, но которые далеко выходят за пределы средних величин, установленных для данного вида. Являются ли эти крайние величины свидетелями непроявившейся еще «скрытой патологии» или же они ничего общего с патологией не имеют и лишь указывают, что пределы «биохимической нормы» следует расширить так, чтобы включить и эти, далекие от средних, величины. Несмотря на очевидное как



теоретическое, так и практическое значение указанных вопросов, до появления книги Уильямса в литературе не было ни одной монографии, в которой были бы обобщены имеющиеся данные о биохимических вариациях в организме людей и различных видов животных и была бы сделана попытка осветить механизм возникновения этих вариаций и их роль в биологии и медицине. Только с появлением книги Уильямса этот пробел был в известной степени заполнен, и это в первую очередь определяет интерес данной книги для читателя.

Что касается взглядов автора по существу рассматриваемых проблем, то необходимо отметить, что они в значительной степени отражают происшедшие в последние годы сдвиги в представлениях биохимиков США и ряда других капиталистических стран в отношении истолкования природы биохимической изменчивости и факторов, ее вызывающих.

Еще до сравнительно недавнего времени большинство биохимиков США, занимавшихся указанными проблемами, стояло на позициях формальной генетики и считало, что внутривидовая биохимическая изменчивость определяется исключительно генетическими факторами. Только под давлением многочисленных фактов, полученных в последние десятилетия и показавших, что факторы внешней среды могут вызывать изменения как в составе организма, так и в особенностях процессов обмена, передающихся по наследству, эти биохимики принуждены были радикально изменить свою точку зрения и прийти к заключению, которое Уильямс выразил следующими словами: «...организм наследует от своих предков лишь способность определенным образом реагировать на ряд факторов внешней среды. Признаки, которыми обладает организм, являются в своей основе результатом взаимодействия наследственности и внешней среды. Говоря, что признаки наследуются, мы создаем неправильное представление о том, что среда не принимала участия в их образовании. Между тем в действительности дело обстоит не так» (стр. 17). Развивая далее вышеприведенное положение, Уильямс подчеркивает, что факторы внешней среды оказывают свое влияние на те или иные признаки организма не только в раннем детстве, но

и в течение всего периода развития организма, и с этой точки зрения резко критикует позиции фрейдистов.

Нельзя не согласиться с автором и тогда, когда он подчеркивает неправильность мнения ряда биологов и медиков о том, что с так называемыми наследственными болезнями невозможно бороться. На многочисленных примерах автор показывает, что эти наследственные заболевания лишь отражают тот факт, что данный организм в связи с какими-то генетическими особенностями предъявляет к окружающей среде повышенные требования в отношении некоторых факторов и что в тех случаях, когда эти повышенные требования могут быть удовлетворены, болезнь либо совершенно не проявляется, либо проявляется только в слабой степени и не ведет к тяжелым поражениям или гибели организма. В этом направлении несомненный интерес представляет выдвигаемый автором «генетотрофный принцип». Согласно этому принципу, многие наследственные заболевания связаны с тем, что данный организм, в отличие от других организмов того же вида, полностью или частично лишен способности образовывать какой-то из необходимых для его нормальной жизнедеятельности факторов и вследствие этого нуждается в поступлении этого фактора извне. Если поступление этого фактора в достаточном количестве может быть обеспечено соответствующим подбором пищевого режима, то можно надеяться на полное исчезновение всех проявлений болезни. Исходя из этого принципа, автор считает, что при изучении болезней, этиология которых еще не установлена, главной задачей медицины является установление природы этого недостающего фактора с тем, чтобы в дальнейшем снабдить им больной организм. Индивидуальный пищевой режим, основанный на тщательном исследовании процессов обмена у данного больного, должен, таким образом, по мнению автора, стать основой терапии многих как наследственных, так и ненаследственных заболеваний. Это положение автор иллюстрирует многими примерами; необходимо, однако, отметить, что, стремясь доказать универсальность выдвинутого им генетотрофного принципа, автор часто чрезмерно упрощает действительное положение вещей и сбрасывает со счетов другие

возможные причины заболевания, в том числе и социальные. Именно так обстоит дело при рассмотрении автором этиологии алкоголизма. По мнению Уильямса, склонность к алкоголизму того или иного индивида можно полностью объяснить недостаточностью его питания в отношении какого-то фактора, природу которого в каждом отдельном случае надо установить. Не приходится, конечно, отрицать, что надлежащее питание может сыграть определенную роль в терапии алкоголизма у некоторых больных, но вряд ли требует специальных доказательств беспочвенность и наивность положения автора о том, что указанный им путь является главным при борьбе с алкоголизмом в капиталистических странах. Аналогичным образом обстоит дело с трактовкой автором этиологии и терапии некоторых психических заболеваний.

Необходимо указать также на то, что, излагая свою генетотрофную концепцию, автор не проводит достаточно четкого разграничения между индивидуальными, генетически обусловленными, пищевыми потребностями и благоприобретенными потребностями, являющимися часто следствием укоренившихся плохих привычек.

Несмотря на указанные частные ошибки, ценность собранных автором данных относительно биохимической изменчивости в составе и функциях организма животных и людей и важность многих его обобщений и выводов настолько велики, что книга в целом безусловно заслуживает глубокого внимания широких кругов биологов, биохимиков и врачей.

*Проф. С. Я. Капланский.*

## Глава I

### *Биологическая изменчивость. Ее значение в биологии и медицине*

Со времен Дарвина биологам хорошо известно, что изменчивость организмов есть неперемное условие эволюции. Эта изменчивость служит предметом многочисленных математических исследований, и именно ее изучению посвящены обширные разделы статистики. Биологам известно также, что внутривидовая изменчивость может иметь очень большой размах. Дж. Гексли [1] отмечал, что изменчивость у человека выражена гораздо сильнее, чем у различных видов животных. Он объяснял это тем, что человек, во-первых, более склонен к миграции и, во-вторых, при выборе пары отнюдь не столь строг во всем, что касается внешности. Гиппократ называл человека «бесконечно изменчивым организмом, без которого человеческие болезни были бы невозможны». Грей [2] полагает, что в переводе на современный язык эту мысль Гиппократа можно было бы сформулировать так: «Чтобы возникло заболевание, необходимы двое — организм, который заболевает, и организм, выступающий в роли паразита». Гален, греческий врач, примерно через 600 лет после Гиппократа высказал те же общие соображения по поводу болезни. Он говорил: «Ни одна причина не может вызвать заболевания, если налицо нет восприимчивости организма». Ослер цитирует высказывание некоего Перри из Бата, по мнению которого, «хорошо знать организм больного важнее, чем знать, какой болезнью он страдает». В наше время ту же мысль высказывал Дрейпер [3], опубликовавший в 1944 г. вместе со своими сотрудниками книгу на эту тему.

Таким образом, проблема изменчивости, составляющая основной предмет нашего обсуждения, уже имеет свою долгую историю, к которой, казалось бы, мало что

можно добавить. Однако с нашей точки зрения — и этот взгляд подкрепляется материалом, приводимым в нашей книге, — изменчивость играет гораздо более важную роль в биологии и медицине, чем было принято считать до сих пор. Учитывая, какое значение для медицины имеет хотя бы изменчивость в пищевых потребностях у людей, надо сказать, что эта проблема заслуживает гораздо большего внимания, нежели то, которое уделяется ей в настоящее время. Читателю предоставляется в дальнейшем самому судить о том, основано ли это мнение на разумном истолковании фактов.

Согласно точке зрения, общепринятой в биологии и родственных дисциплинах (физиологии, биохимии, психологии), а также в таких прикладных науках, как медицина и психиатрия, человечество можно разделить на две группы: 1) огромное большинство, обладающее признаками, укладывающимися в пределы нормы, и 2) незначительное меньшинство, обладающее признаками, которые выходят за пределы нормы и рассматриваются как отклонения.

Эту точку зрения чаще молчаливо принимают, чем высказывают. Но когда акушер сообщает матери, что ее новорожденный младенец «совершенно нормален», все близкие обычно бывают счастливы; если же ребенка приходится признать ненормальным, это вызывает в семье глубокое горе.

В биологии линией разграничения между «нормальным» и «ненормальным» принято считать так называемый 95-процентный уровень [4, 5]. Это означает, что все признаки, не укладывающиеся в те, которыми обладает 95% особей популяции, признают отклонениями и любую особь, обладающую такими признаками, рассматривают как отклоняющуюся от нормы.

Следует, однако, учесть, что среди многочисленных поддающихся измерению признаков, которыми обладает человек, может встретиться ряд признаков, не связанных друг с другом математической зависимостью, а это исключает возможность упомянутого выше разделения на «нормальных» и «ненормальных». Если 0,95 популяции нормально в отношении одного измеримого признака, то только 0,902 ( $0,95^2$ ) будет нормальным в отно-

шении двух измеримых признаков, а в отношении 10 и 100 независимых признаков — только 0,60 ( $0,95^{10}$ ) и 0,0059 ( $0,95^{100}$ ).

Поскольку каждый человек обладает огромным множеством признаков, которые потенциально могут быть измерены (если даже для этого и нет соответствующих методов) и которые, вероятно, часто не зависят друг от друга, можно признать, что *практически каждый человек представляет собой в том или ином отношении отклонение от нормы*. При этом, конечно, некоторые отклонения более заметны и более важны, чем другие. Если принять эту точку зрения, то новорожденных детей уже никак нельзя будет делить на «нормальных» и «ненормальных» — все они в известном смысле окажутся «ненормальными». Правда, у большинства «ненормальности» могут быть скрытыми, т. е. не будут обнаруживаться при клиническом исследовании, но это не значит, что они не окажут, например, влияния на восприимчивость ребенка к какой-нибудь болезни в более позднем возрасте.

Хотя все эти соображения вполне правдоподобны, они, насколько мы знаем, никогда не подвергались экспериментальной проверке. Отдельные индивиды никогда не изучались достаточно подробно с точки зрения отклонения от нормы всех возможных признаков, чтобы полученные данные можно было считать надежными.

Между тем этот вопрос имеет не только теоретическое значение. Как будет показано ниже, постулированные отклонения, существующие почти у любого индивида, имеют, вероятно, прямое отношение к тому факту, что практически каждый живущий в этом мире человек рано или поздно начинает страдать от каких-либо болезней. Число этих болезней, так же как и число возможных отклонений, крайне велико — имя им легион.

Для того чтобы сделать наше изложение более конкретным, обсудим кратко некоторые данные, полученные в нашей лаборатории при исследовании группы «нормальных» молодых мужчин с целью подтверждения высказанной выше гипотезы [6].

В одной серии опытов у 11 индивидов брали при стандартных условиях с промежутками в 1 неделю по 5

(иногда по 6) проб крови и с помощью обычных клинических методов тщательно анализировали эти пробы на содержание сахара, молочной кислоты, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, неорганического фосфора, амилазы, липазы, кислой фосфатазы, щелочной фосфатазы и ацетилхолинэстеразы. В другой серии у 9 нормальных молодых мужчин (8 из них участвовали в первом опыте) брали повторные анализы плазмы и форменных элементов крови, а также мочи и слюны на содержание кальция, магния, натрия и калия. У тех же лиц определяли порог вкусовой чувствительности путем повторных испытаний с хлоридами кальция, магния, натрия и калия.

Опыты показали, что у отдельных индивидов полученные для различных признаков количественные значения колебались вокруг некоторого «нормального» уровня. Однако так дело обстояло не всегда. У одного исследуемого, например, наблюдалось стойкое понижение содержания сахара в крови — в каждом из 6 определений были получены значения ниже общепринятых пределов нормы. У другого исследуемого было обнаружено повышенное содержание мочевой кислоты в крови — каждое определение давало значение выше принятой нормы. У третьего было понижено содержание амилазы в сыворотке, у четвертого — повышено содержание щелочной фосфатазы, у пятого — повышено содержание ацетилхолинэстеразы.

Данные для отдельных индивидов различались не только по высоким или низким значениям тех или иных показателей крови, но и по другим признакам. У одного индивида, например, содержание креатинина в крови колебалось очень сильно и в отдельных определениях разнилось вдвое. Между тем у большинства исследуемых этот показатель отличался большим постоянством; в одном случае он даже оставался *неизменным* при определении в 6 пробах. У одного исследуемого было обнаружено относительно высокое содержание в крови сахара, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и молочной кислоты и ни для одного из показателей не было найдено низких значений; у другого было установлено сравнительно низкое содержание в крови ацетилхолинэстеразы,

сахара, фосфора, липазы и кислой фосфатазы, но относительно высокий уровень мочевины.

Анализ обнаружил следующие резкие различия: 1) почти 6-кратную разницу в выделении кальция с мочой у двух исследуемых (без перекрывания значений); 2) колебания в содержании магния в плазме, достигающие 300%; 3) различия в содержании натрия в форменных элементах крови, достигающие 30% (без перекрывания значений); 4) колебания в содержании натрия в слюне, достигающие 400% (без перекрывания значений с 21-й по 25-ю пробу); 5) колебания в содержании магния в слюне, достигающие 500% (без перекрывания значений с 7-й по 15-ю пробу); 6) колебания порога вкусовой чувствительности (соответствующие значения часто различались у отдельных индивидов более чем в 20 раз).

Помимо отклонения отдельных показателей от некоторого «нормального» значения, анализ обнаружил для каждого индивида характерную общую картину. Описанные две серии исследований убедительно показали, насколько важно изучать биохимическую индивидуальность и ее влияние на восприимчивость человека к заболеваниям. Отличительная черта этих исследований состоит в том, что повторные пробы, взятые при стандартных условиях у одних и тех же здоровых людей, были проанализированы на содержание многих различных компонентов. Работы такого типа проводятся довольно редко.

Проблемы здоровья человека и его благополучия в целом приобретают совершенно иной характер, если исходить из того, что все человечество состоит не из индивидов с нормальными признаками, а из таких индивидов, у которых хотя бы некоторые из многочисленных признаков выходят за пределы нормы.

Для того чтобы значение нашей гипотезы стало более ясным, рассмотрим следующий случай. Представим себе группу, состоящую из 10 мужчин (группа I). Все они имеют почти одинаковый — средний — рост, одинаковый и тоже средний размер ноги, одинаковое количество волос на голове (не слишком густые и не слишком редкие), умеренно выраженную тенденцию к отложению жира,



умеренную склонность к потреблению спиртных напитков, нормальную половую активность, нормальное зрение, среднюю эмоциональную реактивность, нормальный пищеварительный тракт и в общем здоровые зубы.

Этой группе мы противопоставим группу II, также состоящую из 10 мужчин. Все члены этой второй группы обладают во многих отношениях теми же средними показателями, что и члены группы I. Но один из них очень высок (1 м 95 см), у другого чрезмерно длинные ноги с очень узкой ступней, третий чрезвычайно толст, четвертый лыс, пятый страдает алкоголизмом, шестой отличается повышенной половой возбудимостью, седьмой близорук, восьмой подвержен приступам гнева и легко впадает в депрессию, девятый страдает расстройством пищеварения, а у десятого очень плохие зубы.

Любому из членов группы I легко отыскать себе достаточно длинную кровать или подходящую обувь; лечение зубов не составляет для них серьезной проблемы; психические заболевания им, вероятно, вообще не грозят; ожирение, облысение, алкоголизм, половые извращения, близорукость, дальность зрения, расстройства пищеварения — все эти неприятные явления здесь практически отсутствуют. Между тем внутри группы II все эти проблемы существуют и притом в очень острой форме.

Каждая из этих двух воображаемых групп представляет собой, очевидно, карикатуру на любую реально существующую популяцию, но нам хотелось бы подчеркнуть, что группа II (каждый член которой характеризуется тем или иным отклонением) гораздо больше напоминает реальную популяцию, чем группа I, целиком состоящая из индивидов, лишенных каких-либо заметных отклонений. Вполне вероятно, что множество стоящих перед человечеством проблем, медицинских и немедицинских, возникает именно в силу того, что реальные популяции напоминают группу II больше, чем группу I. Если мы будем считать, что реально существующие популяции подобны группе I, то мы просто уклонимся от разрешения таких проблем. Если же мы примем, что типичная популяция приближается в принципе к группе II, то мы вынуждены будем признать, что эти неотвязные проблемы нельзя разрешить до тех пор, пока нам не бу-

дуг известны природа, размах и распределение имеющих отклонений.

Изучение *биохимической индивидуальности* становится, таким образом, необходимым условием для разрешения тех проблем, в которых ту или иную роль играют *биохимические* отклонения.

Насколько эти проблемы многочисленны и в какой степени они связаны с отклонениями, станет яснее при рассмотрении отдельных разделов биохимии.

Естественно, что стремление к обобщениям побуждает многих биологов и работников смежных дисциплин пренебрегать отклонениями, которые с нашей точки зрения могут иметь решающее значение. Без обобщений и законов наука не может существовать. С точки зрения развития такой науки, как биология, представляется крайне желательным установление обобщений, распространяющихся на человечество, на весь класс млекопитающих, на всех особей той или иной биологической группы. Действительно, в близких к медицине разделах науки, объектом которых является человек, четко выражено стремление описывать «нормального человека», применительно к которому могут быть сделаны обобщения. Подавляющее большинство научных трудов в области физиологии, биохимии, фармакологии или психологии посвящено изучению такого «нормального человека» и его реакций. Значение изменчивости при этом либо просто целиком отвергается, либо отводится на второй план.

По нашему мнению, однако, гипотеза, согласно которой каждый индивид является «отклонением», имеет очень большое потенциальное значение для понимания восприимчивости к заболеваниям. Поэтому мы считаем, что необходимы дальнейшие исследования для получения многих недостающих данных, которые позволят проверить достоверность этой гипотезы и будут способствовать отысканию новых, более эффективных путей терапии и профилактики. Мысль с том, что каждый человек представляет собой потенциальное отклонение от нормы в том, что касается пищевых потребностей, открывает в этом отношении широкие перспективы. Мы обсудим это подробно в гл. XI.

Приведенные выше соображения показывают всю важность развития этой новой области — изучения биохимической индивидуальности. Соответствующие исследования стали теперь возможны благодаря внедрению новых методов и нового оборудования. Многие из фактов, описанных в этой книге, не могли бы быть установлены, если бы не существовало, например, хроматографии, метода изотопных индикаторов и других физических и химических методов анализа и разделения. Накопление материала в рассматриваемой области находится в настоящее время еще в самом зачатке. Многие из имеющихся сейчас в нашем распоряжении данных были получены исследователями, которые не проявляли особого интереса к изменчивости как таковой или к ее возможному значению.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Huxley J. S., *Man Stands Alone*, Harper and Bros., New York and London, 1941, p. 8.
2. Gray G. W., *The Advancing Front of Medicine*, Whittlesey House, New York and London, 1941, p. 24.
3. Draper G., *Human Constitution in Clinical Medicine*, Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1944.
4. Albritton E. C., ed., *Standard Values in Blood*, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1952, p. 1.
5. Albritton E. C., ed., *Standard Values in Nutrition and Metabolism*, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1954.
6. Williams R. J., Brown W. D., Shideler R. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 41, 615—620 (1955).

## Глава II

### *Генетические основы биохимической индивидуальности*

Все генетики согласны с тем, что организм наследует от своих предков лишь способность определенным образом реагировать на ряд факторов внешней среды. Признаки, которыми обладает организм, являются в своей основе результатом взаимодействия наследственности и внешней среды. Говоря, что признаки наследуются, мы создаем неправильное представление о том, что среда не принимала участия в их образовании. Между тем в действительности дело обстоит не так.

Существуют, однако, многочисленные признаки и в том числе многие морфологические признаки, в формировании которых при обычных условиях наследственность играет определяющую роль. Детерминанты, определяющие морфологию дуба, кролика или слона, находятся в соответствующих оплодотворенных яйцеклетках, из которых эти организмы развиваются. Среда, окружающая эти развивающиеся организмы, делает возможным развитие и может до некоторой степени изменить его течение, но основа морфологии организмов детерминирована носителями наследственности.

При помощи наследственности передаются не только видовые морфологические отличия, но и индивидуальные морфологические признаки, свойственные данному организму.

Хорошо известно, например, что благодаря идентичной наследственности черты лица однояйцовых близнецов часто столь сходны, что близнецов бывает невозможно различить. Можно предположить, что морфологические особенности всех внутренних органов, которые также отличаются большой изменчивостью (стр. 30), наследуются подобным же образом. В пользу этой точки

зрения имеются веские доводы, которые мы приведем ниже.

Хотя теоретически допустимо, что изменения внешней среды (происходящие естественно или вызванные искусственным путем) могут значительно изменить морфологию организма, такие морфологические признаки, как цвет глаз, размер ноги, форма волос, рисунок отпечатков пальцев и множество других, при обычных условиях в первую очередь определяются наследственностью. В оплодотворенном яйце, развивающемся в здоровой матке в условиях нормального питания, многие морфологические признаки в своих существенных чертах уже детерминированы. Но даже и в этом случае мы не должны забывать о роли внешней среды, так как недостаток тех или иных питательных веществ или действие посторонних химических веществ может быть причиной серьезных нарушений в развитии растущего эмбриона.

Уже давно известно также, что резкие различия в обмене веществ между организмами различных видов определяются генетически. У птиц, например, основным конечным продуктом азотистого обмена служит мочева кислота, а у млекопитающих — мочевина. У большей части пород собак конечным продуктом обмена пуринов является аллантоин<sup>1</sup>, тогда как у человека ту же роль играет в основном мочева кислота. Определяющим фактором оказывается здесь наследственность. Так же обстоит дело и с синтезом аскорбиновой кислоты у крыс, морских свинок и человека. Крысы наследуют способность синтезировать аскорбиновую кислоту; ни морская свинка, ни человек не имеют соответствующих механизмов, и потому они могут существовать только в том случае, если этот витамин доставляется им вместе с пищей.

С развитием биохимической генетики стало ясно, что наследственность и мутации определяют не только крупные метаболические различия между отдельными видами, но также и более мелкие, внутривидовые различия.

---

<sup>1</sup> Далматские доги выделяют больше мочевой кислоты, чем аллантоина.

Первые сведения в этой области были получены при изучении индуцированных мутаций плесневого гриба *Neurospora*, однако основные установленные при этом принципы явно приложимы и к высшим организмам.

Для тех, кто знаком с этими работами, не остается ни малейших сомнений в том, что наследственность и мутации управляют мельчайшими деталями сложных химических процессов, происходящих в любом организме. Нахождение у *Neurospora* орнитинового цикла — одно из многих наблюдений, которые связывают воедино весь мир живых существ и делают более достоверной универсальность применения принципов биохимической генетики. Очевидно, что наличие соответствующих субстратов (в конечном счете доставляемых с пищей) также определяет, какие именно химические реакции будут происходить в организме; однако не вызывает сомнений и тот факт, что потенциально каждый фермент и ферментная система в нашем организме возникают на основе наследственности.

Мы не будем здесь останавливаться на многих деталях механизма наследственности<sup>1</sup>. У высших организмов эти механизмы особенно сложны. Наши соображения ни в коей мере не зависят от того, примем ли мы простое отношение «один ген—один фермент»; они лишь базируются на широко распространенном положении, которое гласит, что способность организма осуществлять различные химические реакции возникает на основе наследственности и нарушающих ее мутаций. Других путей для возникновения этой способности не существует.

С точки зрения нашего обсуждения важную черту механизма наследственности составляет явление, которое получило название «утечки генов». Иногда его называют также «частичным генетическим блоком». Наблюдение явлений этого типа было проведено Митчеллом и Хулаган [1] в 1946 г. в работах, которые явились продолжением более ранних исследований Бидла и Татума [2] по генетике *Neurospora*.

<sup>1</sup> Соответствующий материал читатель сможет найти в книге Р. Вагнера и Г. Митчелла «Генетика и обмен веществ» (русский перевод, ИЛ, М., 1958), а также в других подробных руководствах по генетике.

Бидл и Татум нашли, что облучение спор гриба *Neurospora* вызывает появление мутантов, неспособных к осуществлению некоторых, точно определенных химических реакций. Для объяснения этого явления они предположили, что в результате *разрушения* определенного гена полностью утрачивается способность к образованию определенного фермента. Дикий тип *Neurospora* может успешно размножаться в культуральной среде, где присутствует один-единственный витамин — биотин. Одному из многих полученных мутантных штаммов, помимо биотина, требовался еще один витамин — рибофлавин. Без добавления рибофлавина в культуральную среду этот мутант не рос. Так как рибофлавин является частью ферментной системы, всегда обнаруживаемой у *Neurospora*, то он представляет собой обязательный компонент клетки и должен либо синтезироваться самими клетками (как в диком типе), либо присутствовать в культуральной среде. Нуждавшийся в рибофлавине штамм был, как предполагалось, полностью лишен фермента, необходимого для эндогенного синтеза рибофлавина. Крайне важные исследования Митчелла и Хулаган показали, однако, что это предположение неправильно. Было найдено, что нуждавшийся в рибофлавине мутант сохранял, правда при измененных условиях, присущую ему способность образовывать рибофлавин. При пониженной температуре (25° или ниже) он образовывал рибофлавин со скоростью, обеспечивавшей хороший рост.

После этих наблюдений, сделанных впервые в 1946 г., явление «утечки генов» или «частичного генетического блока» наблюдалось многократно. В конце концов многие авторы, работающие в области биохимической генетики, пришли к выводу, что явление частичного генетического блока следует считать скорее правилом, нежели исключением. Всякий раз, когда мутантные организмы утрачивают способность к осуществлению определенной реакции, происходящей в исходном штамме, эта утрата оказывается относительной, а не абсолютной. Способность к осуществлению реакций в большинстве случаев понижается (возможно, очень сильно), но не утрачивается полностью.

Из многочисленных исследований явления частичного генетического блока был выведен важный принцип, заключающийся в том, что организм может наследовать не только нормальную способность к эффективному осуществлению химических реакций, но также и ухудшенные способности, которые при соответствующем условии позволяют ему осуществлять те же реакции с пониженной скоростью (т. е. менее эффективно). Вероятно, имеются все степени «утечки генов», и активность каждой из индивидуальных ферментных систем внутри данного организма может варьировать в широких пределах.

Хорошо известно, что число генов, участвующих в передаче наследственных свойств у человека, очень велико, и наборы генов, которыми обладают различные члены популяции человека, сильно отличаются друг от друга. Благодаря сложности наследственности дети одних и тех же родителей могут иметь весьма отличные наборы генов, хотя статистически наборы их генов более сходны, чем наборы генов индивидов, не находящихся в родстве. Имеются изолированные инбредные популяции человека, в которых распределение генов носит более равномерный характер, нежели в гетерогенных популяциях; но даже и внутри таких инбредных групп это распределение все еще крайне неравномерно.

Если к известным различиям в распределении генов присоединить явление частичного генетического блока (а это, по-видимому, неизбежно), то мы будем иметь прочную базу для признания высокой степени изменчивости организмов. В связи с этим Вагнер и Митчелл утверждают, что, хотя появление мутации является внезапным событием, она может вызвать почти любой по степени эффект, начиная от изменений, едва уловимых с помощью существующих методов, и кончая изменениями, несовместимыми с возможностью жизни клетки [3].

Нет двух людей, обладающих совершенно одинаковым набором генов. Даже у однояйцевых близнецов, гены которых, теоретически говоря, вначале одинаковы, при столь большом числе генов вероятность соматических мутаций достаточно велика для того, чтобы метаболизм близнецов со временем оказался различным (ведь известно, что мелкие мутации могут представлять



собой довольно обычное явление). Материнское влияние также может нарушить идентичность однояйцовых близнецов. Вопрос об отсутствии идентичности у однояйцовых близнецов — это один из тех важных вопросов, чье окончательное разрешение ждет дальнейших исследований. Такие исследования особенно желательны в свете данных, приведенных Уоркени, Гестом и Кочрейном [4]. Названные авторы наблюдали двух однояйцовых близнецов в возрасте 8 лет, из которых один заболел диабетом, тогда как у другого начало развиваться ожирение.

Что, собственно, следует из разнообразия человеческих генов и такого явления, как их «утечка»? Как мы уже указывали раньше, морфологические особенности часто определяются наследственностью. Каким образом различные наборы генов определяют различные признаки организма, это еще недостаточно ясно, но самый факт такого влияния неопровержим. Сложность механизма действия генов иллюстрируется, например, тем, что в детерминации только одного такого признака, как рисунок отпечатков пальцев, участвует несколько генов.

В отношении морфологии следует ожидать, что размеры и форма каждого внутреннего органа, точно так же как и внешние морфологические признаки, должны в большой мере определяться наследственностью (см. стр. 30). Влияние наследственности должно сказываться в морфологии каждой клетки и каждой группы клеток в целом организме.

Что касается обмена веществ, то следует ожидать, что способность к любой химической реакции, осуществляемой в организме человека, будет изменяться от индивида к индивиду. Доказано, что гены определяют характер этих реакций, а мы уже знаем, что наши гены очень разнообразны.

Исходя из принципов биохимической генетики, следует ожидать, что не только химические реакции в организме как целом будут варьировать от индивида к индивиду, но что в такой же степени будут варьировать и химические реакции, протекающие в любом органе или ткани. Образование любого пищеварительного фермента у разных индивидов должно происходить по-разному. Точно так же должна изменяться и активность фосфори-

лирующих ферментов. Более того, такой фермент у индивида 1 может быть «сильным» в кишечной стенке и «слабым» в почках, а у индивида 2, наоборот, — «сильным» в почках и «слабым» в кишечной стенке. Из приведенных данных ясно, что различия между отдельными членами популяции человека могут быть практически бесконечными как по своей природе, так и по степени выраженности.

Если отдельное оплодотворенное яйцо имеет настолько отличную от нормы генетическую структуру, что окружающая среда оказывается неадекватной ему, то такое яйцо не будет развиваться. Но даже если яйцо развилось в полностью сформированный плод, то это еще не означает, что плод сможет приспособиться к среде вне матки, т. е. к той среде, с которой он столкнется после рождения. Генетические отклонения могут и в этом случае оказаться достаточными для того, чтобы обречь организм на раннюю смерть, если для него не будут созданы специальные условия внешней среды.

Мы не можем обойти даже в этом обсуждении тот факт, что гены и ферменты, которые в известном смысле генами «порождаются», не могут образовывать метаболиты из ничего. «Сырье» для многочисленных и сложных химических процессов должно доставляться извне. Именно здесь выступает на сцену питание и именно здесь происходит необходимое взаимодействие между генетическими факторами и внешней средой.

Генетика определяет в деталях способность организмов осуществлять те или иные сложные химические процессы только в том случае, если эти процессы обеспечиваются необходимым «сырьем», источником которого в конечном итоге служит пища. Без этого «сырья» ничто не развивается и не живет. Очень важное место в этой книге занимает поэтому развиваемая в гл. XI генетотрофная концепция, которая объясняет, каким образом отдельные генетические дефекты, присущие, вероятно, большинству нормальных индивидов, могут быть преодолены с помощью специальной системы питания в тех случаях, когда характер этих специфических дефектов выяснен.

Здесь следовало бы обратить внимание на то, что за неимением лучшего наименования принято обозначать

термином «принцип генетических градиентов». С нашей точки зрения этот принцип должен, вероятно, иметь широкое, хотя и не обязательно универсальное, приложение. Он может осветить многие наблюдения, имеющие самое близкое отношение к существу обсуждаемого нами вопроса. Он должен также стимулировать ряд новых исследований и привести в известную систему многие имеющиеся наблюдения, которые прежде излагались лишь как своего рода казуистика.

Этот принцип в основном сводится к следующему. Всякий раз, когда в каком-либо организме мы встречаем крайнее проявление одного из наследуемых признаков, это указывает (если только не доказано обратное), что признак того же типа, но при этом менее выраженный должен встречаться и у других индивидов. Для лучшего разъяснения данного принципа можно привести несколько конкретных примеров. Если в обычных условиях будет найдена, например, крыса с надпочечниками в 5 раз меньше обычного, то, исходя из нашего принципа, придется предположить, что мы имеем здесь дело просто с крайним случаем и что должны существовать другие крысы с надпочечниками различной величины, промежуточной между этим, вероятно минимальным, размером и размером максимальным (каков бы ни был этот максимум при данных условиях среды). Если найдено, что один ребенок имеет в силу наследственных причин крайне низкое содержание аргиназы в крови, то можно предположить, что у других детей содержание аргиназы в крови представляет все ступени перехода между этим низким значением и неким максимумом. Если некоторые люди наследуют крайне низкую активность щитовидной железы, а другие — крайне высокую, то принцип генетического градиента подсказывает, что в любой части популяции должны существовать люди с промежуточными степенями активности. Если найдено, что один индивид выделяет в моче большие количества цистеина, а у другого в моче обнаружить цистеин не удастся, то можно предположить, что существуют люди, выделяющие цистеин во всех промежуточных количествах. Если, наконец, некоторые люди по своей наследственной конституции очень чувствительны к чесноку, который вызывает у них

серьезное отравление, то наш принцип заставляет предположить существование других людей, для которых чеснок будет вреден в большей или меньшей степени в зависимости от того, насколько сильно он нарушает метаболизм.

Принцип генетического градиента может оказаться особенно полезным, если его будут применять только в качестве гипотезы или использовать как основу для стимуляции новых наблюдений и интерпретации старых. В дальнейшем мы обсудим много таких случаев, в которых этот принцип, видимо, оказывается правильным, и ряд других, еще не исследованных случаев, где вопрос о том, правилен этот принцип или нет, крайне важен и ждет своего разрешения. Возможно, что после накопления в этой области большего количества фактов в приложимости данного принципа выявятся известные ограничения.

Принцип генетического градиента и другие соображения в том же роде заставляют серьезно задуматься над традиционными методами подбора и использования инбредных экспериментальных животных для всех типов физиологических опытов. Если, например, мы используем крыс (или другие тест-организмы) для количественного определения рибофлавина, то естественно стремиться использовать для этих определений возможно более однородных животных. При изучении вопроса об общих функциях рибофлавина в организме млекопитающих использование однородных животных значительно облегчает исследование. Но если мы хотим изучить потребность в рибофлавине у крыс, как у представителей класса млекопитающих, то мы можем получить об этом совершенно превратное представление, работая с высокоинбредными линиями. Может случиться, что именно данная линия будет иметь или относительно очень высокую, или, напротив, очень низкую потребность в рибофлавине. Однородность животных в пределах данной линии даст нам неверное представление о крысах как о представителях группы всеядных млекопитающих.

С точки зрения нашего главного тезиса представляется неправомерным такой метод работы, при котором из группы подопытных животных исключаются насколько

возможно более полно все отклоняющиеся по данному признаку «ненормальные» индивиды, а оставшиеся «нормальные» используются для получения выводов, касающихся человека. Ведь популяции человека, которые в конечном итоге являются целью нашего исследования, не составлены из индивидов, обладающих в изобилии и отклонениями, и ненормальными признаками. Несколько улучшает положение то обстоятельство, что даже тесный инбридинг не обеспечивает получения экспериментальных животных с идентичными генетическими признаками. Такие животные могли бы быть очень полезны для определенных, весьма важных научных целей, но они были бы совершенно непригодны для многих исследований, в которых ставятся проблемы, касающиеся человека.

Автор не раз замечал, что идеи, основанные на признании важного значения наследственности, не пользуются особой популярностью. Одна из причин этого уже упоминалась нами в предыдущей главе. Признание факта генетической и биологической изменчивости затрудняет всевозможные обобщения.

Весь живой мир приобретает при этом в нашем представлении значительно большую сложность. А мы любим представлять себе вещи проще, чем они есть на самом деле.

К этому примешивается еще и человеческая гордость, которая мешает нам признать, что законы генетики приложимы к человеческим существам. Знаменитый атлет, математик, музыкант или философ предпочитает считать, что он достиг своего положения благодаря собственным усилиям. Ведь то, что досталось ему по наследству, его врожденная одаренность, представляет собой как бы пассив в балансе его достоинств и недостатков.

В человеческом обществе укоренилась и еще одна неверная идея. Принято считать, что с наследственными нарушениями и болезнями ничего нельзя поделать, ибо невозможно сменить своих предков. Такая точка зрения отрицает значение взаимодействия внешней среды и наследственности. Нет никаких оснований считать, что нельзя бороться с болезнями, имеющими наследственную основу. Ведь именно это мы и делаем, когда применяем

инсулин или тиреоидин, коррегируем близорукость или дальновзоркость с помощью очков и, наконец, просто лечим зубы. Смешно полагать, что признание наследственной основы болезни помешает нам бороться с ней. Генетотрофный принцип, о котором речь пойдет ниже, открывает громадные возможности питания (как фактора внешней среды) в преодолении необычных пищевых потребностей, имеющих наследственное происхождение.

Вопреки широко распространенному мнению признание генетической обусловленности многих заболеваний может, наоборот, значительно улучшить перспективы борьбы с ними. Только понимание наследственной основы индивида дает нам надежду найти способ изменить его внешнюю среду так, чтобы наследственное нарушение можно было преодолеть. Каждый сделанный нами в этом направлении шаг будет способствовать тому, чтобы такие изменения внешней среды давали наибольший эффект.

В книге такого типа может показаться неуместным упоминание еще об одной трудности, которая мешает признать существование наследственности и ее значение для многих связанных с ней проблем. Трудность эта — философское (или религиозное) отвращение к идее фатализма, или детерминизма. Автор разделяет это отвращение, но он убежден, что признание значения наследственности приводит к фатализму не более, чем признание важного значения условий внешней среды.

Фаталист *может* подчеркивать роль наследственности. Он может занимать крайнюю позицию, утверждая, что все то, что мы собой представляем, и все то, что мы делаем, предопределено в оплодотворенном яйце, из которого развивается организм, а условия внешней среды не влияют на нашу жизнь. Но он может занимать и противоположную позицию и утверждать, что все оплодотворенные яйца бывают в общем одинаковы и что именно условия внешней среды формируют жизнь каждого из нас. Он может сказать, что каждый из нас с самого начала жизни окружен своей собственной внешней средой и именно поэтому все мы оказываемся разными. Согласно самому определению, влияния внешней среды приходят извне. С момента оплодотворения эти идущие извне

влияния формируют развивающийся организм, и организм абсолютно не имеет выбора ни в том, какие стимулы он получает, ни в том, как он на них реагирует. Его реакцию на эти стимулы в эмбриональный и пост-эмбриональный периоды можно объяснить чисто механически — на основе тропизмов и условных рефлексов. Индивид лишен способности выбирать свою внешнюю среду — среда формирует его. «Переход в новую среду» — не более как иллюзия свободы, ибо само движение есть результат тропизмов и рефлексов.

Существуют люди, склонные к принятию механистического взгляда на жизнь, в том числе и на жизнь человека, склонные целиком полагаться на человеческую логику. Они исходят из утверждения, что значение имеют только два фактора — наследственность и внешняя среда. Это неизбежно приводит их к детерминизму, независимо от того, какую роль приписывают они наследственности и какую внешней среде. Считают ли они, что 99% всего дела обеспечивает наследственность и только 1% — среда или, наоборот, 99% — среда и 1% — наследственность; отводят ли они заметную роль каждому из этих факторов или отказываются разделить их роли, полагая, что оба фактора действуют всегда сообща. Принятие или непринятие фаталистического мировоззрения *ни в коей мере* не зависит от решения вопроса — какое относительное значение имеют наследственность и внешняя среда. Можно быть фаталистом с ног до головы или ярким противником фатализма и на каждой из этих позиций придерживаться любой из возможной точек зрения по вопросу об относительной важности генетических факторов и факторов внешней среды.

Поэтому мы призываем к беспристрастному рассмотрению всех фактов, касающихся наследственности. Мы настаиваем на том, чтобы эти факты принимались и учитывались точно так же, как любые другие. Такой призыв кажется нам необходимым, ибо мы неоднократно замечали среди исследователей склонность к выводам «в пользу внешней среды». В этом своем стремлении они готовы бывают довольствоваться весьма скудными доказательствами, отбрасывая данные, подчеркивающие роль наследственности, даже если эти данные, на беспристра-

ственный взгляд, представляются весьма убедительными. Курьезно, что даже некоторые генетики из опасения, как бы их не сочли слишком односторонними или слишком «крайними», принижают важность генетических влияний. Так, например, они правильно говорят, что цвет глаз (например, у человека) не наследуется; что наследуются только *химические механизмы*, обуславливающие определенный цвет глаз при определенных внешних условиях. Эти механизмы не могут осуществлять свои функции без взаимодействия с факторами питания и другими факторами внешней среды. Хотя все это совершенно правильно, такое утверждение у неспециалиста может создать неправильное представление, заставив его считать, что внешние условия из числа тех, *с которыми мы обычно имеем дело*, оказывают такое же влияние на цвет глаз, какое оказывают наследственные факторы. Между тем это не так. Будущая мать может есть шпинат или курить, работать много или мало, жить в теплом или холодном климате, желать или не желать стать матерью — все это не окажет никакого влияния на цвет глаз ее ребенка.

Мы вовсе не хотим, чтобы читатель воспринял не критически мысль о важном значении наследственности. Мы ратуем за то, чтобы все стороны вопроса рассматривались критически на равных правах, а данные из области генетики не отбрасывались а priori.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell H. B., Houlihan M. B., Am. J. Botany, 33, 31—35 (1946).
2. Beadle G. W., Tatum E. L., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 27, 499—506 (1941).
3. Wagner R. P., Mitchell H. K., Genetics and Metabolism, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1955. (Р. Вагнер, Г. Митчелл, Генетика и обмен веществ, ИЛ, Москва, 1958).
4. Warkany J., Guest G. M., Cochrane W. A., Am. J. Diseases Children, 89, 689—695 (1955).



## Глава III

### *Анатомическая изменчивость и ее значение*

Анатомия и биохимия всегда тесно связаны между собой, хотя они и могут рассматриваться как совершенно различные дисциплины. Химический состав организма в целом представляет относительно малый интерес; гораздо большее значение имеет изучение химического состава различных органов, тканей и клеток — *анатомических* структур, из которых состоит организм. Обмен веществ в целом также имеет относительно небольшое значение в качестве предмета серьезного изучения для биохимика, так как он отражает лишь суммарный обмен различных органов, тканей и клеток. Биохимия изучает химические превращения, протекающие в специфических органах, тканях и клетках, и поэтому ее нельзя изучать в отрыве от анатомии соответствующего организма. Анатомическая изменчивость, таким образом, лежит в основе биохимической, с которой она тесно связана.

Прежде чем перейти к иллюстративному материалу в области анатомии человека, обратимся к исследованию, имеющему 30-летнюю давность. Это единственный в своем роде труд, посвященный сравнительному анатомическому изучению большого числа лабораторных животных одного и того же вида. Браун и его сотрудники по Рокфеллеровскому институту [1] собрали данные относительно веса различных органов 645 нормальных взрослых самцов кроликов. Поскольку исследуемые животные не были генетически однородными, цифры Брауна и его сотрудников дают представление о том, что могло бы быть обнаружено, если бы таким же способом была изучена случайная выборка из какой-либо группы людей.

Цифры Брауна, вероятно, удивят тех, кто привык считать нормальных животных одного и того же вида приблизительно одинаковыми. Пределы колебаний в весе различных органов, выраженные в граммах на 1 кг веса тела животного, приведены в табл. 1. Из этой таблицы видно, что 5—10-кратные различия представляют обычное явление.

Таблица 1

Пределы колебаний относительного веса различных органов кролика [1]

Орган	Вес органа, г на 1 кг веса тела		
	минимум	максимум	максимум/минимум
Желудочно-кишечный тракт .	70,4	452,0	6
Сердце . . . . .	1,95	4,42	2
Печень . . . . .	23,2	117,0	5
Почки . . . . .	3,45	17,28	5
Селезенка . . . . .	0,035	2,93	80
Зобная железа . . . . .	0,248	3,315	13
Семенники . . . . .	0,47	4,93	10
Мозг . . . . .	3,33	8,16	2,5
Щитовидная железа . . . . .	0,048	1,23	25
Паращитовидная железа . . . . .	0,001	0,022	22
Гипофиз . . . . .	0,007	0,035	5
Надпочечники . . . . .	0,080	0,572	7
Шишковидная железа (эпифиз)	0,002	0,025	12
Подколенные лимфатические узлы . . . . .	0,05	0,382	8
Подкрыльцовые лимфатические узлы . . . . .	0,019	0,24	13
Глубокие шейные лимфатические узлы . . . . .	0,02	0,295	15
Брыжеечные лимфатические узлы . . . . .	0,67	6,91	10

Изучение проводилось на двух отдельных группах животных (350 и 295 особей), и обе группы дали сходные результаты. Сам этот факт служит убедительным доказательством огромной анатомической изменчивости, в норме существующей у кроликов и, вероятно, у других

животных, пока еще не изученных в данном отношении, а также у человека.

В более поздних генетических исследованиях, проведенных Риддлем [2], отчетливо выявилось, что подобная же широкая изменчивость в весе отдельных органов существует между различными породами голубей. Хотя число изученных органов и тканей было не столь велико, как в исследовании, проведенном на кроликах, все же было ясно показано, что длина кишечника, размеры щитовидной железы, размеры гипофиза (неполные данные), размеры печени, время наступления половой зрелости, вес семенников, вес яиц и вес сердца — все эти признаки находятся под генетическим контролем и отличаются у разных пород голубей.

На основании этих и других не прямых доказательств можно предположить, что вес органов у млекопитающих (который, конечно, нередко несколько колеблется во времени) передается по наследству, как и другие анатомические признаки.

Область, охватываемая анатомией человека, настолько обширна, что здесь, в пределах одной главы, можно привести лишь небольшой иллюстративный материал из различных разделов этой науки. Такие примеры наряду с уже приведенными данными для животных должны дать читателю представление о характере и размахе анатомической изменчивости в организме человека. У неспециалиста создается впечатление, что анатомы уже давно осведомлены о существовании этой изменчивости у человека, но из педагогических соображений предпочитают концентрировать свое внимание на том, что они считают «нормой», и почти или совсем не касаться возможной роли всегда имеющихся отклонений. Некоторые анатомы, однако, в последние годы в своих работах полнее излагали фактический материал, касающийся изменчивости, и именно на эти работы мы и будем ссылаться.

### Пищеварительный тракт

Превращения, которые претерпевает в организме потребляемая пища, представляют первостепенный интерес для биохимиков. Мы рассмотрим поэтому некото-

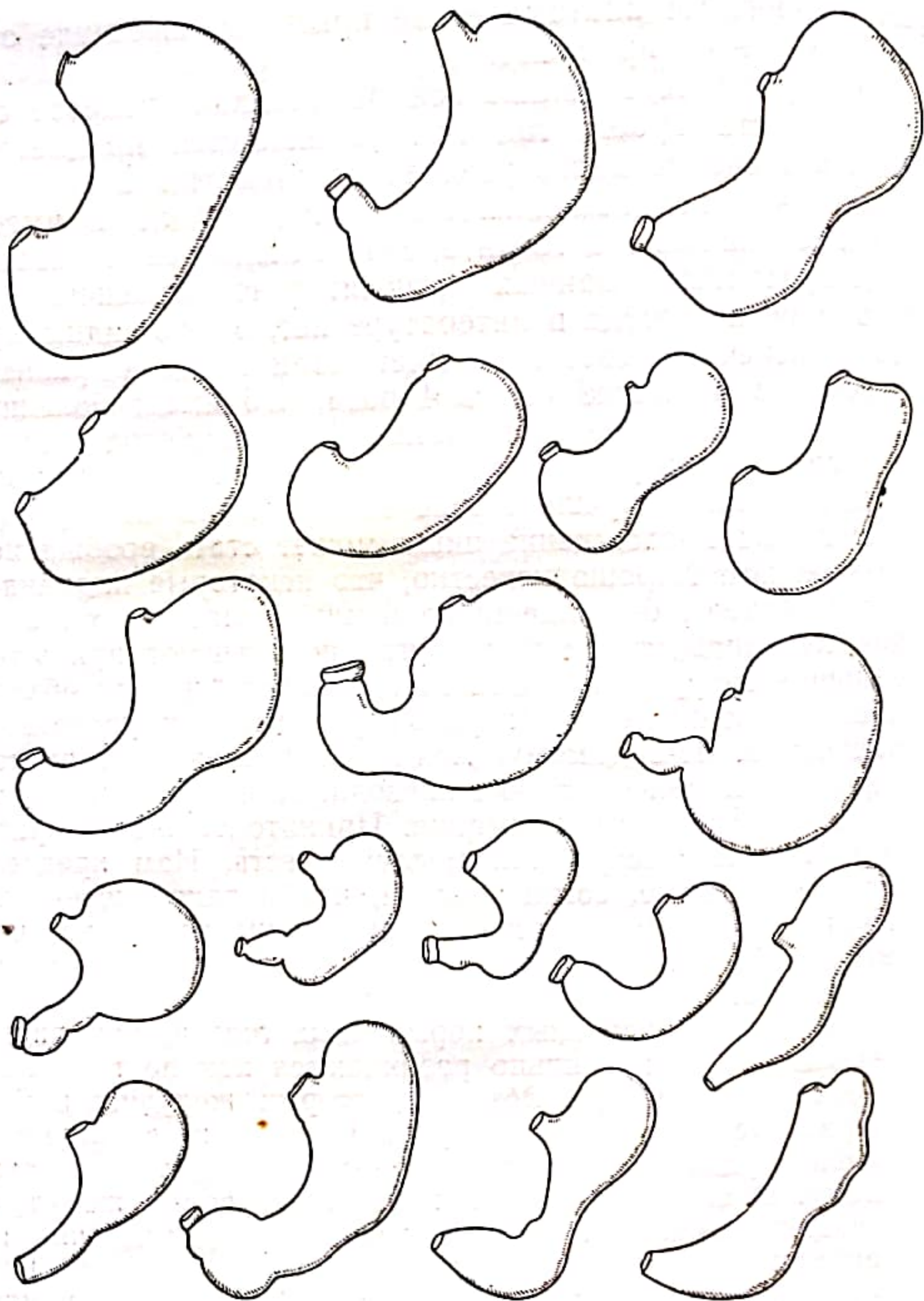
рые изменчивые анатомические признаки, имеющие отношение к этой проблеме.

Не будем останавливаться на сложном вопросе об изменчивости зубов, так как он является предметом большого специального раздела одонтологии, и укажем только, что эта изменчивость крайне велика и имеет большое значение с точки зрения использования пищи.

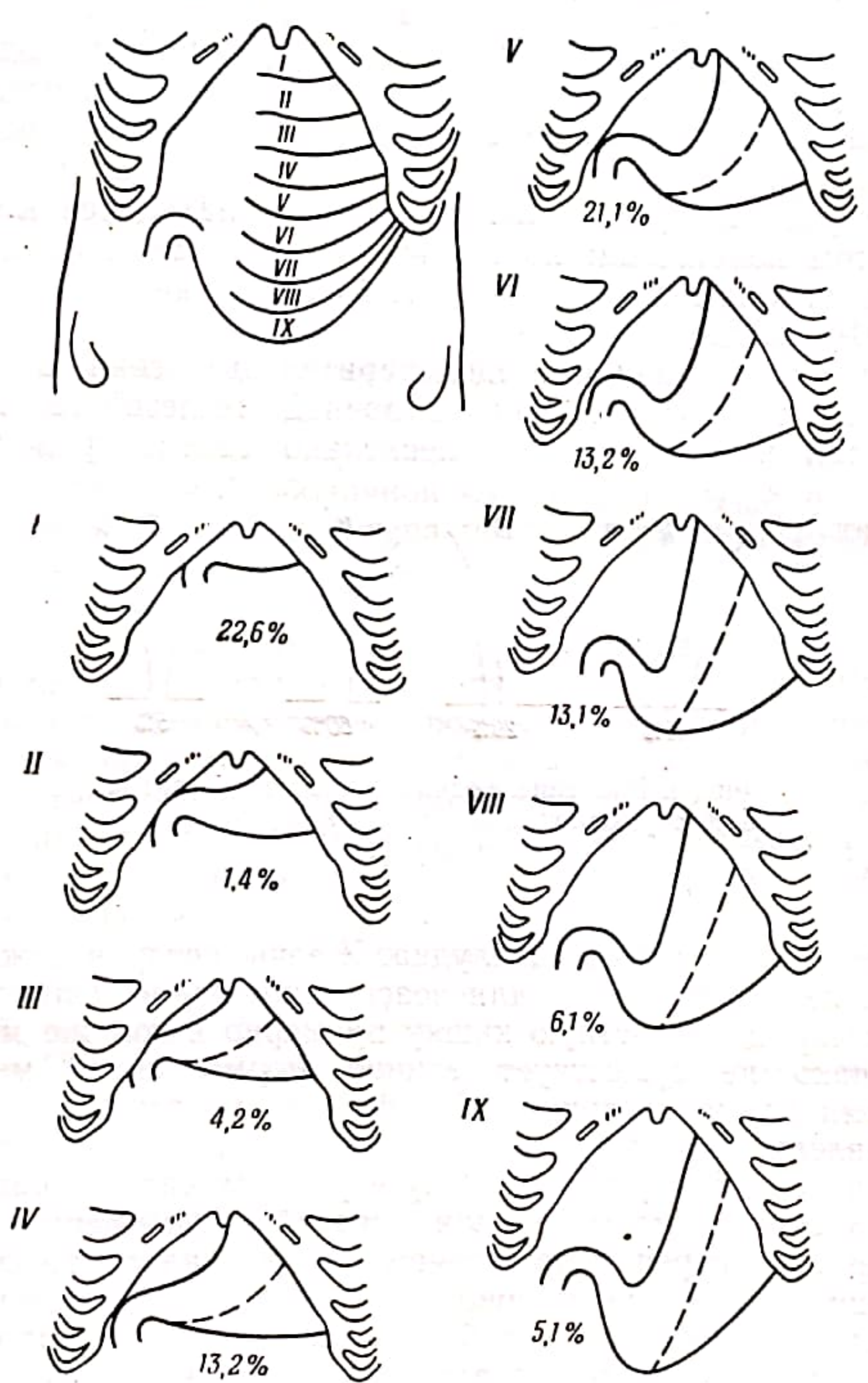
Достаточных данных относительно изменчивости в размере пищевода в литературе нет, но, по-видимому, его поперечное сечение может отличаться у разных индивидов не менее чем в 4 раза, что имеет большое значение для процесса глотания. Если пищевод широк, то при прочих равных условиях заглатывание и прохождение пищи лучше обеспечено. У людей же с узким пищеводом прохождение пищи может стать вообще невозможным. Хорошо известно, что некоторые индивиды легко глотают большие пилюли или заглатывают желудочные зонды, тогда как другие испытывают при этом большие затруднения. Эта неспособность, иногда объясняемая различиями в нервной реакции или упорством пациентов, по-видимому, может быть связана с анатомической изменчивостью пищевода, на которую не обращают достаточного внимания. Принято также говорить о *привычке* быстро или медленно есть. Нам представляется, однако, сомнительным, чтобы такое поведение являлось просто следствием привычки; возможно, что в основе его лежат анатомические различия в строении пищевода.

Желудки отдельных нормальных людей, как видно из фиг. 1, очень сильно различаются как по величине, так и по форме [3]. Объем некоторых желудков в 6—8 раз превышает объем других. Поэтому не должно вызывать удивления и то, что разные люди едят по-разному. С особенностями в величине и форме желудков связаны хорошо известные значительные различия во времени опорожнения желудка, а также и другие различия, которые будут упомянуты ниже. Большая изменчивость в величине и форме желудка с анатомической точки зрения вполне закономерна.

Положение желудка в организме также крайне изменчиво (фиг. 2). Если взять в качестве ориентира



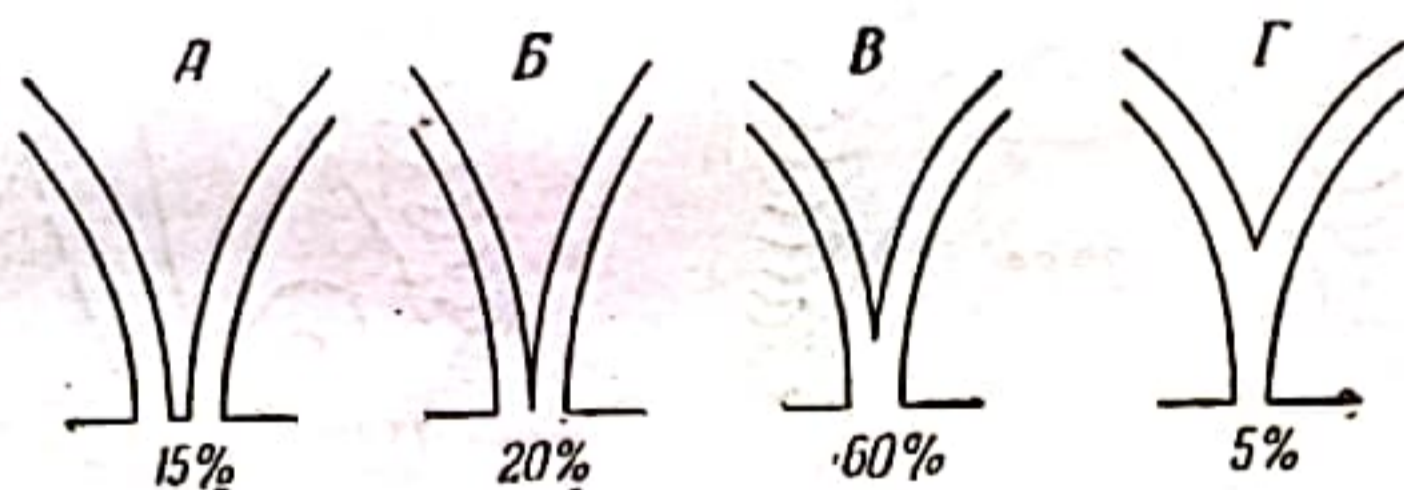
Фиг. 1. Изменчивость формы желудка [3].



Фиг. 2. Положение желудка [3].

мечевидный отросток, то дно желудка может располагаться ниже его на 2,5—23 см. Нельзя считать отклонением от нормы такое строение, при котором дно желудка располагается на 2,5—5 см ниже мечевидного отростка, ибо у 25% людей желудок находится именно в этом положении; но и расстояние 18 см нельзя считать патологией, поскольку так обстоит дело более чем у 10% людей.

Наиболее важные пищеварительные соки в организме образуются поджелудочной железой и изливаются в кишечник на несколько сантиметров ниже



Фиг. 3. Впадение желчного протока и протока поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку [4].

пилорического конца желудка. Желчь, которая важна и для переваривания и для всасывания пищи, изливается в двенадцатиперстную кишку примерно в том же месте. Однако не существует единой формы связи между этими двумя протоками. На фиг. 3 схематически представлены различные способы впадения этих протоков в двенадцатиперстную кишку и указана частота распространения каждого из этих способов. Смешение двух секретов перед вхождением в двенадцатиперстную кишку может иметь место в случае Г и, возможно, также в случае В, особенно если в общем протоке путь секрету преграждается желчными камнями. Ясно, что желчные камни будут вызывать совершенно различный эффект у разных индивидов, в зависимости от анатомических особенностей человека. С этой точки зрения расположение протоков, представленное на фиг. 3, А, имеет большие преимущества; но, конечно, и другие типы не являются ненормальными и ни один из пред-

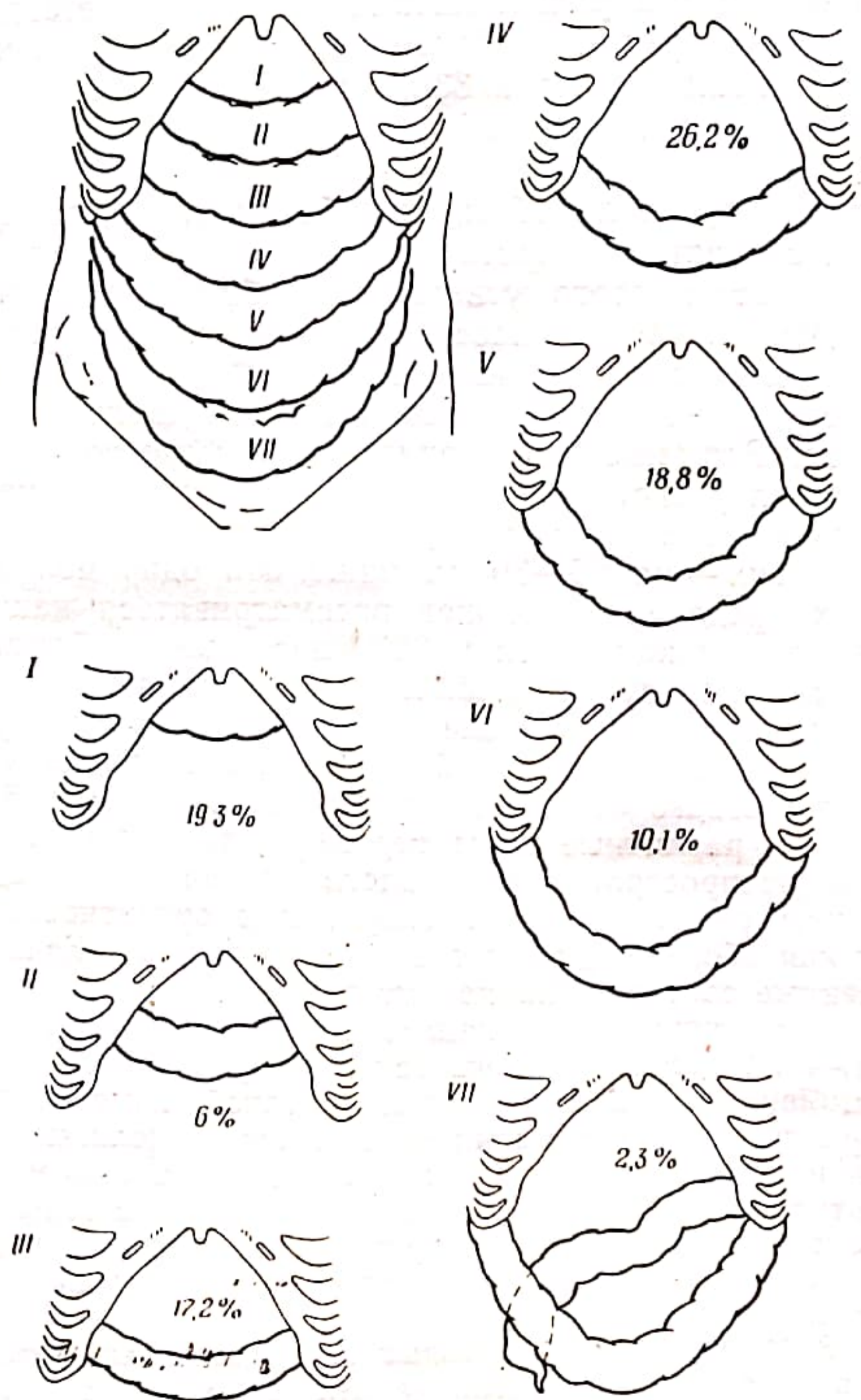
ставленных типов расположения не может претендовать на звание «нормы». В более раннем исследовании [5] было установлено, что в 33% случаев проток поджелудочной железы и желчный проток имеют отдельные выходы.

Эти и другие подобные колебания, вероятно, встречаются с различной частотой у разных рас. Некоторые доказательства этого утверждения были найдены при исследовании изменчивости соединения печеночного протока и протока желчного пузыря.

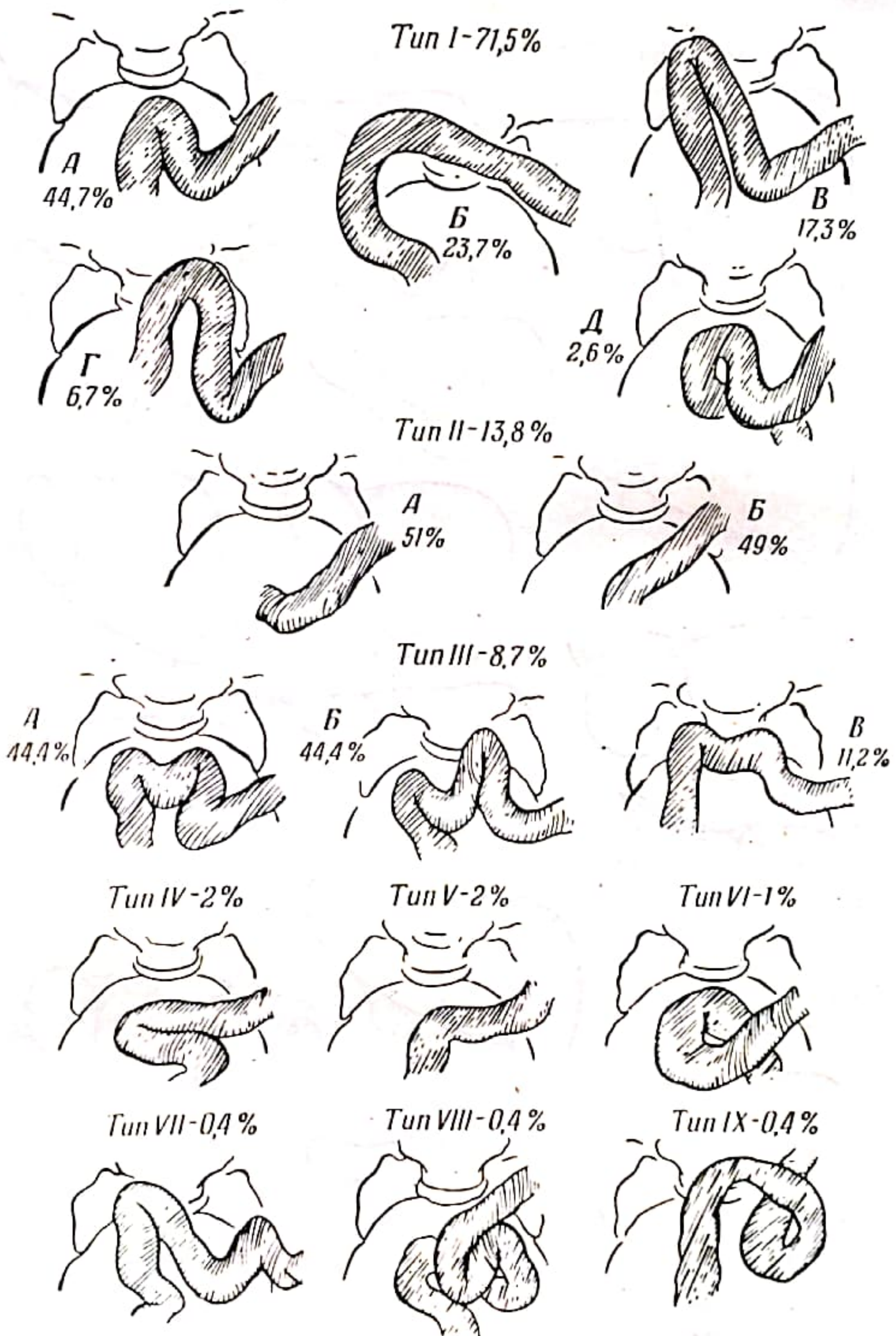
Расположение кишечника в высшей степени разнообразно. Это, например, видно по изменчивости положения поперечной ободочной кишки (фиг. 4). У некоторых людей она расположена почти на уровне грудины, а у других — на 25—30 см ниже. Ни одно положение в этих пределах не может рассматриваться как нормальное, так как почти у 30% населения наблюдается либо та, либо другая крайность, а у остальных 70% — различные промежуточные положения. С точки зрения функции, возможно, еще более важны различия в анатомии тазового отдела толстой кишки. На фиг. 5 изображены различные типы строения этого отдела и частота распространения каждого из них. Эти цифры должны рассматриваться скорее как ориентировочные, так как обследовано было всего 210 человек. Если приведенные соотношения характерны для всего населения США, то каждый из наименее обычных типов (типы VII — IX) должен встречаться примерно у 600 000 человек. Ясно, что в соответствии с такой изменчивостью в расположении толстых кишок люди должны очень сильно различаться (и так оно и есть на самом деле) в отношении функции дефекаций. В связи с этим интересно отметить, что у здоровых новорожденных детей наблюдается огромная изменчивость в действии кишечника.

В группе из 800 здоровых новорожденных детей [6], в возрасте менее недели, у некоторых детей желудок действовал 12—14 раз в сутки; в то же время у 16 детей (2%) вовсе не было стула в течение того дня, когда проводилось обследование. Эти различия, без сомнения, частично связаны с анатомическими различиями



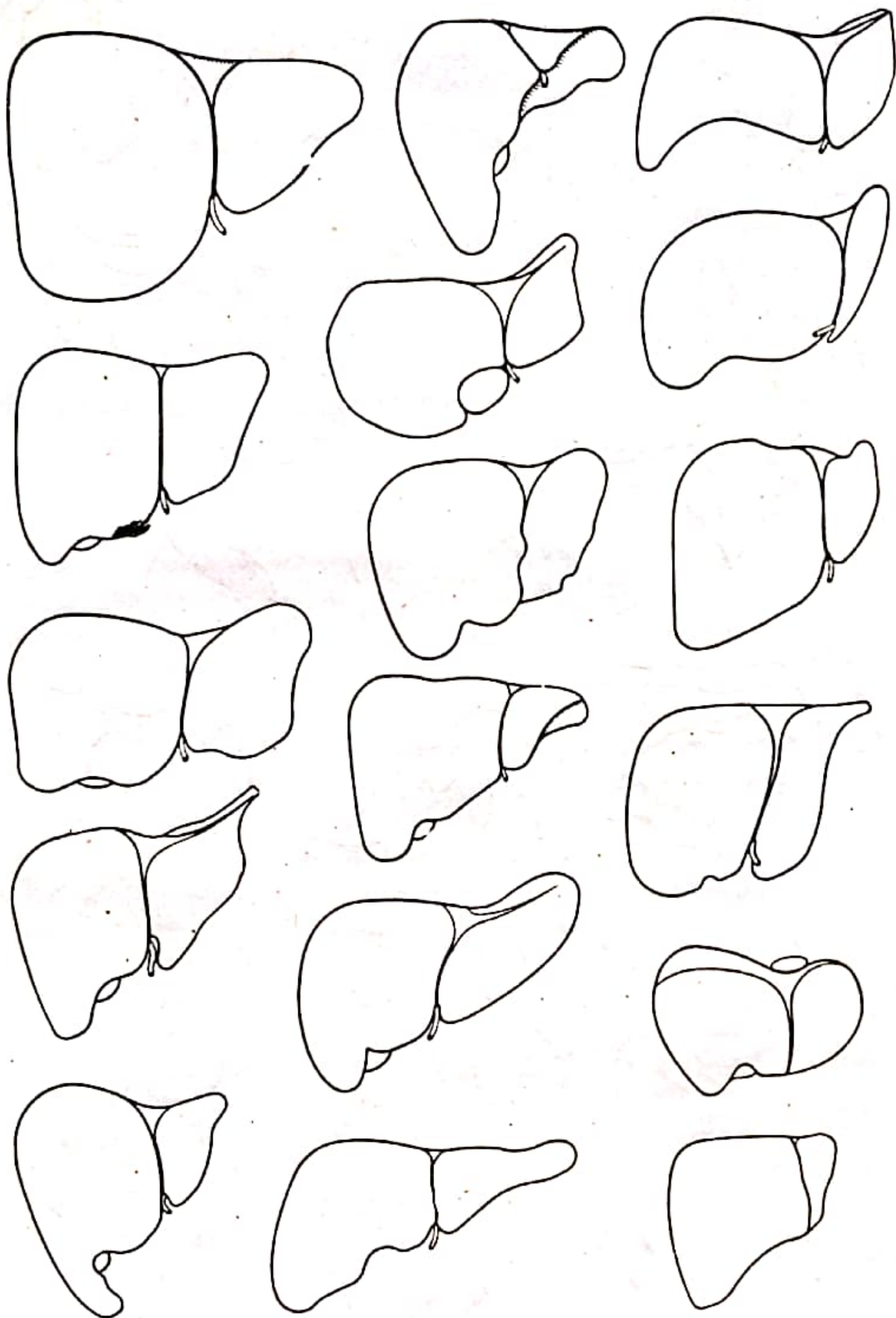


Фиг. 4. Поперечная ободочная кишка [3].

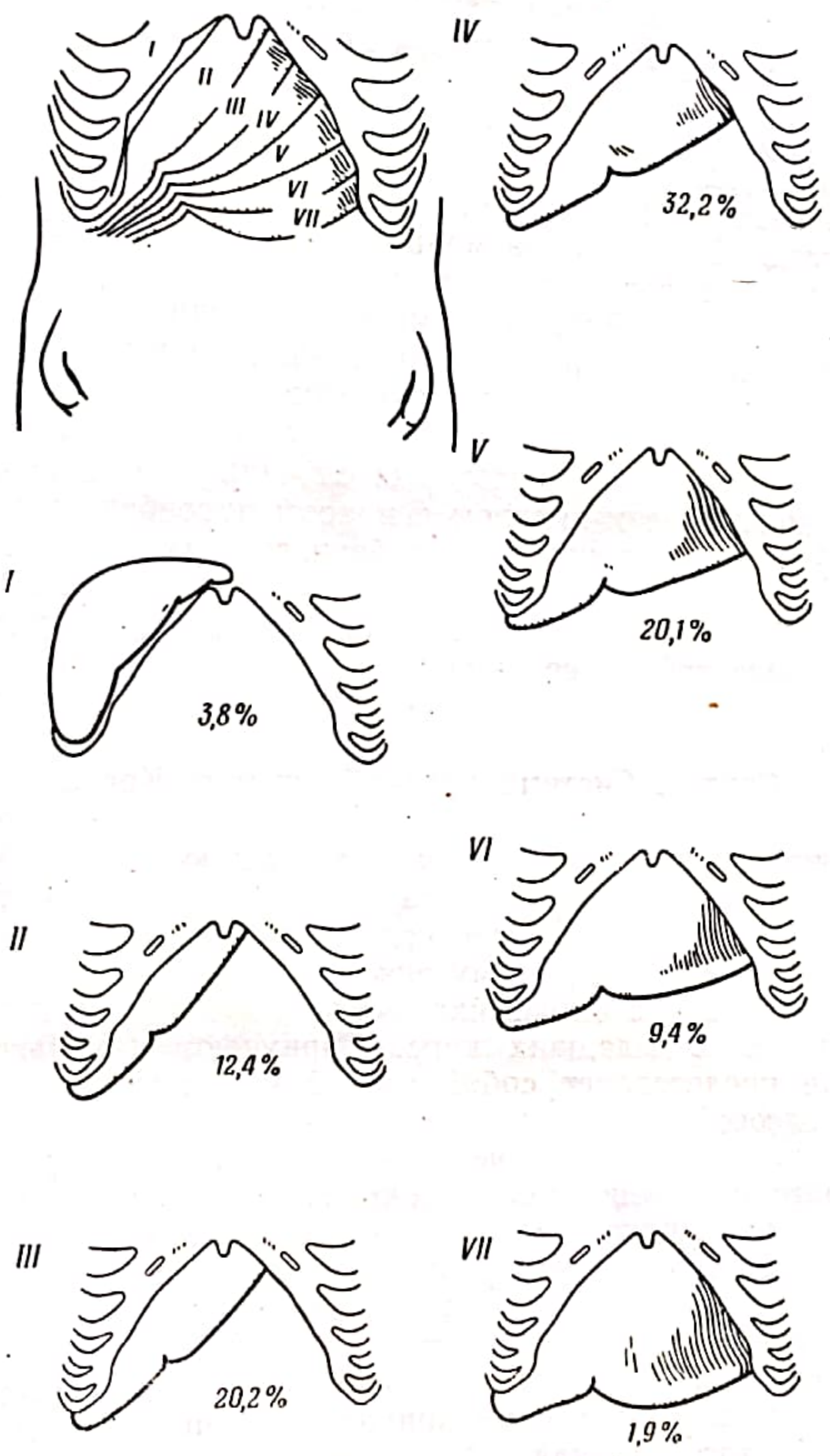


Фиг. 5. Изменчивость формы и положения тазового отдела толстой кишки [3].

Приведены главные типы (I—IX) с вариациями (А, Б, В и т. д.) в пределах наиболее распространенных типов.



Фиг. 6. Изменчивость формы печени (вид спереди) [3].



Фиг. 7. Положение печени [3].

в строении кишечника, так же как и с другими анатомическими, физиологическими и неврологическими особенностями.

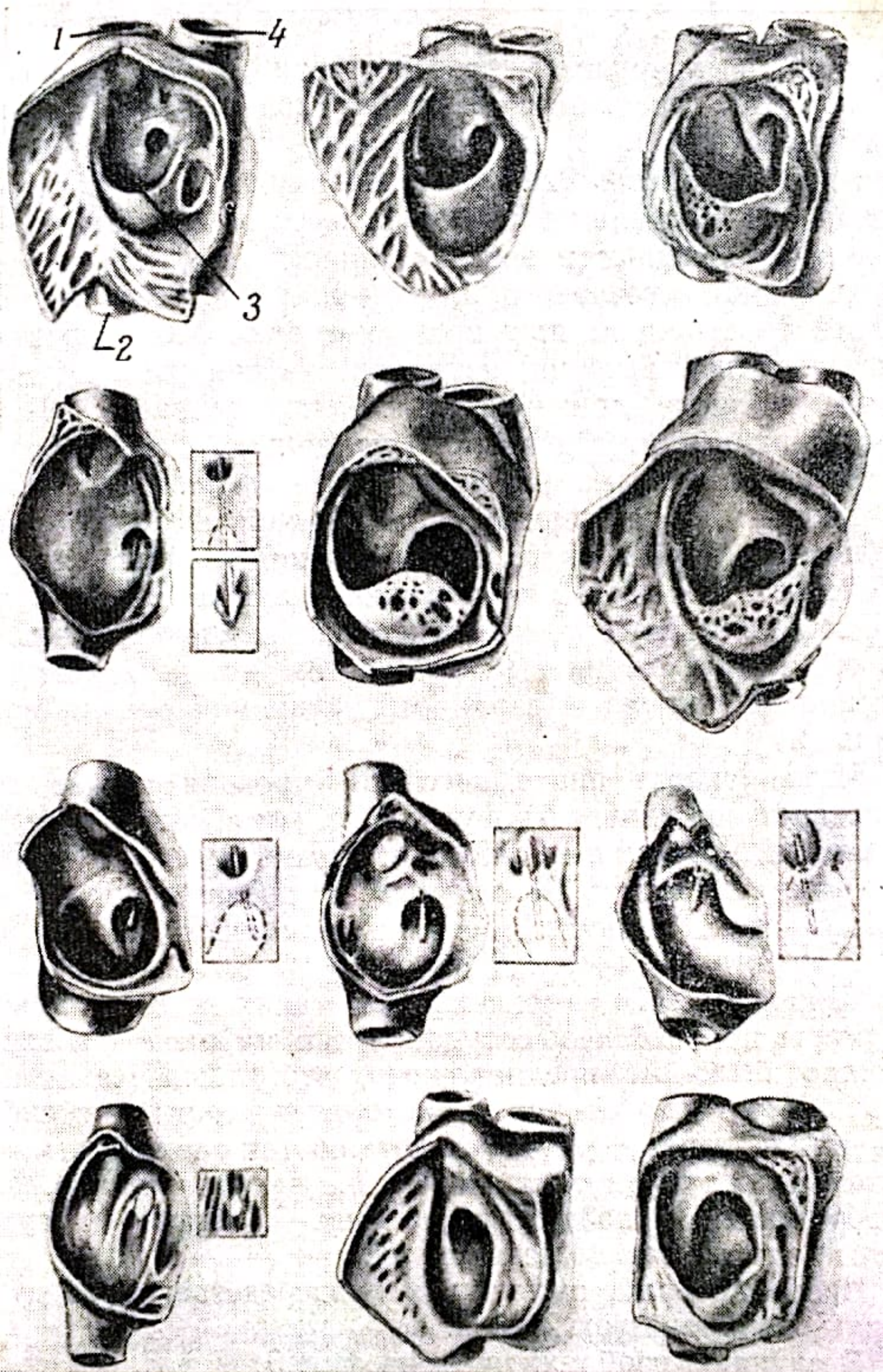
Печень — орган, представляющий для биохимиков значительный интерес: ее функции неразрывно связаны с процессами переваривания, всасывания и с обменом веществ. Форма и размеры печени варьируют точно так же, как форма и размеры других внутренних органов (фиг. 6). Размеры (масса) печени могут различаться в 4 раза (ср. 5-кратные различия в весе печени, наблюдавшиеся у кроликов). Положение печени, так же как и положение желудка, различается у отдельных индивидов (фиг. 7). В некоторых случаях (около 4%) печень лежит почти целиком в правом подреберье; в других (10%) она лежит ниже реберного края примерно на 15 см и при этом сдвинута влево. Так как печень у отдельных людей имеет совершенно различную форму, ее положение трудно сравнивать.

### Сердце. Система кровообращения. Кровь

Система кровообращения, естественно, имеет большое значение для переноса питательных веществ и кислорода, а также углекислоты и других конечных продуктов обмена; поэтому она представляет существенный интерес для биохимика.

Студентов младших курсов приучают думать, что сердце представляет собой этакий правильно устроенный насос; от основного типа строения допускаются лишь ничтожные отклонения — все остальное попадает в категорию «ненормальностей». Насколько это далеко от истины, видно на примере 12 вариантов правого предсердия сердца (фиг. 8). Форма клапанов нижней полой вены варьирует так сильно и детали строения так отличаются по размерам и контурам, что в некоторых случаях невольно возникает сомнение — действительно ли все эти сердца принадлежат представителям одного и того же вида.

Мареш [7] в работе, посвященной изучению развития сердца в детском возрасте, получил данные, которые на-



и г. 8. Варианты формы клапанов нижней полой вены и межпредсердного отверстия [3].

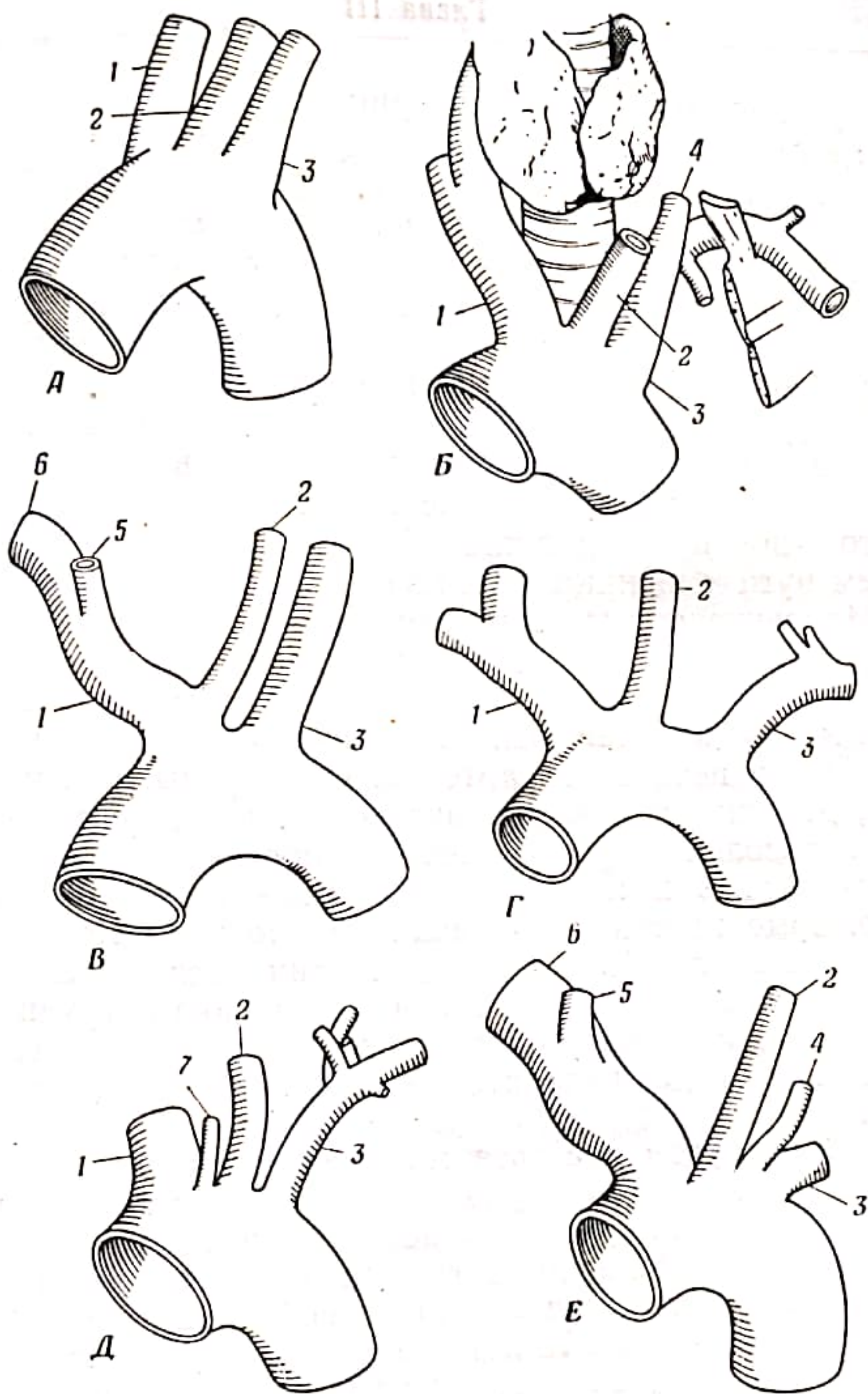
ходятся в прекрасном соответствии с результатами Энсона. На основании изучения повторных рентгенограмм сердца 71 нормального мальчика и 57 нормальных девочек (всего 3205 рентгенограмм) Мареш делает вывод, что вариации в размерах и форме сердца в детстве очень распространены. «Типичное среднее сердце» очень редко встречается на обычных рентгенограммах. Изменчивость таких признаков, как размеры и кривизна дуги легочной артерии, изменчивость контуров правого края, а также кривизны и ширины нижнего левого края сердца или угла наклона продольной оси приводит к тому, что сердца различаются по форме настолько сильно, что трудно признать какую-либо из форм «нормальной». Мареш подчеркивает также, что, хотя сердца обследованных детей так резко различались, что их можно было даже рассматривать как «ненормальные» по сравнению с принятым стандартом, все дети чувствовали себя хорошо и сердца их функционировали нормально.

Изменчивости анатомического строения сердца сопутствует изменчивость функциональная. При обследовании 182 нормальных молодых людей наблюдалось [8], что частота пульса колеблется в пределах от 45 до 105 ударов в минуту и сердце перегоняет за тот же срок от 3,16 до 10,81 л крови [9].

Широк размах изменчивости и таких признаков, как размеры кровеносных сосудов и тип их распределения. Можно было бы предположить, что главные артерии, берущие начало от аорты, которая выходит непосредственно из сердца, всегда разветвляются одним и тем же путем и следуют в одном и том же направлении. Шесть изображений, приведенных на фиг. 9, свидетельствуют о том, что на самом деле это не так.

Число артерий, выходящих непосредственно из дуги аорты, варьирует от 2 до 4.

В случаях, изображенных на фиг. 9, Д и Е, от аорты отходит по 4 ветви, но они не одинаковы. Наблюдались также вариации в размерах одной и той же артерии у разных людей. Так, правая подключичная артерия на фиг. 9, Е имеет внешний диаметр в 1,7 раза больше,



Фиг. 9. Варианты отхождения артериальных стволов от дуги аорты [3].

А и Б — наиболее часто встречающиеся варианты; В и Г — левая общая сонная артерия отходит от безымянной (длинный и короткий стволы); Д — изолированное начало непарной щитовидной артерии; Е — изолированное начало левой позвоночной артерии. 1 — безымянная артерия; 2 — левая общая сонная артерия; 3 — левая подключичная артерия; 4 — левая позвоночная артерия; 5 — правая общая сонная артерия; 6 — правая подключичная артерия; 7 — непарная щитовидная артерия.



чем у соответствующей артерии на фиг. 9, В. Это означает, что ее поперечное сечение и, следовательно, способность к переносу крови примерно в 3 раза больше, чем в случае, представленном на фиг. 9, В. Аорта после отхождения этих ветвей имеет в случае Е поперечное сечение в два раза большее, нежели в случае Г. Если, например, аорта (которая в конечном итоге снабжает кровью нижние конечности) имеет относительно узкий просвет после отхождения ветвей от дуги (как в типе Г), то никакое ее расширение ниже этого участка пути не может уже компенсировать этот недостаток, ибо кровь должна обязательно пройти здесь на своем пути к нижним конечностям.

Изменчивость типа ветвления отмечается не только на месте отхождения артерии от дуги аорты, но и на всем протяжении сосудов. В анатомическом атласе Гранта [10] изображены, например, вариации плечевой, желчной и печеночной артерий. Организмы, как мы видим, должны сильно различаться и по относительному, и по абсолютному снабжению кровью различных частей, органов и тканей, в том числе и самого сердца. Некоторые из таких различий рассмотрены Холлиншидом [11]. Шелл [12] показал, что тип расположения поверхностных вен на передней поверхности груди наследуется, и можно предположить, что все признаки подобного рода находятся под генетическим контролем.

Мы не будем касаться многочисленных врожденных аномалий сердца и крупных сосудов, аномалий, которые принадлежат уже к области патологии. Любопытно, что, хотя многие люди с такими врожденными аномалиями умирают в детстве или ранней юности, некоторые из них доживают до 70 лет и более и умирают от совсем другой причины. Трудно, таким образом, провести границу между «аномалией» и «нормой».

Различия в строении и функционировании кровеносной системы у отдельных людей означают весьма многое. Циркулирующая кровь выполняет функции, крайне существенные с точки зрения биохимии. Кислород и легко сгорающие энергетические соединения переносятся к тканям, а углекислота и другие продукты

обмена — к центрам выделения, т. е. к легким и почкам. Обмен в каждой части тела определяется количеством и качеством получаемой крови. Если головной мозг получает недостаточное количество кислорода, необходимых компонентов питания и гормонов, то работа регулирующих механизмов нарушается и такие жизненно важные процессы, как дыхание и биение сердца, могут прекратиться.

Мозг, потребляющий «горючее» в огромном количестве, крайне чувствителен к его отсутствию. Хотя у взрослого человека вес мозга составляет только около 2% от веса тела, мозг потребляет примерно 25% всего количества поглощаемого организмом кислорода. У маленьких детей около половины общего обмена организма, если вести расчет по потреблению кислорода, приходится на долю мозга. Обмороки и головокружения часто возникают в результате недостаточного снабжения мозга кровью. Ухудшение в обмене мозга может быть вызвано нарушением его ферментных систем, но эта недостаточность функции ферментов может быть преодолена, если кровеносная система достаточно эффективна. Старческое слабоумие, как полагают, связано с тем, что мозг не может получать достаточного количества крови из-за отложения в стенках сосудов холестерина.

Весьма правдоподобно предположение о том, что люди с крупными сонными артериями (именно сонные артерии, как известно, снабжают кровью мозг) при прочих равных условиях будут менее склонны к обморокам, а в позднем возрасте — к старческому слабоумию. Конечно, другие условия не всегда бывают одинаковы, как это будет ясно из дальнейшего изложения, и указанная гипотеза, насколько нам известно, до сих пор никем не проверялась. У людей со старческим слабоумием и пограничными состояниями усиление «коррозии» кровеносных сосудов может быть вызвано особенностями обмена веществ или выбором пищи, тогда как у других людей, не подверженных этому заболеванию, соответствующих условий может и не быть. Если в то же время два кровеносных сосуда с внутренним диаметром 4 и 3 мм подвергаются одинаковой «коррозии», при которой

холестерин отлагается слоем в 1 мм, то отношение между поперечными сечениями обоих сосудов, которое раньше было 16:9, становится равным 4:1. Узкие кровеносные сосуды, таким образом, повреждаются сильнее, чем сосуды с широким просветом. Установление взаимосвязи между диаметром кровеносных сосудов и обмороками или старческим слабоумием может подсказать способы лечения названных заболеваний. Возможно, что люди с относительно узким просветом сонных артерий должны соблюдать особую диету, которая предотвратит появление отложений внутри сосудов. Для людей с крупными сонными артериями эта проблема имеет гораздо меньшее значение.

Приведенные данные представляют убедительные доказательства того, что различия в строении и функционировании сердца и кровеносных сосудов достаточно велики и могут оказывать глубокое влияние на обмен каждого органа и ткани и, следовательно, на здоровье и самочувствие человека. Концентрирование внимания на «нормальном человеке» приводит к тому, что мы не замечаем такого рода взаимосвязей и поэтому отказываемся от тех лечебных мероприятий, которые в отдельных случаях могли бы принести большую пользу.

Сама кровь обнаруживает огромную анатомическую изменчивость. Разумеется, мы имеем в виду микроанатомию, так как макроскопически кровь лишена структуры.

В группе из 15 здоровых нормальных грудных детей в возрасте одной недели число эритроцитов колебалось от 4,46 до 7,29 млн. в 1 мм<sup>3</sup> [13]. В то же время число ретикулоцитов (незрелые эритроциты) у тех же детей колебалось в пределах 0,1—4,5%. По-видимому, грудные дети существенно отличаются по этим показателям не только при рождении, но и позднее. У взрослых число эритроцитов колеблется в пределах 4,6—6,2 млн. в 1 мм<sup>3</sup>.

У здоровых новорожденных детей общее число лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови колеблется от 9000 до 30 000, нейтрофилов — от 6000 до 26 000, эозинофилов — от 20 до 850, базофилов — от 0 до 640, лимфоцитов — от 2000

до 11 000 и моноцитов от 400 до 3100. У здоровых взрослых людей общее число лейкоцитов в 1 мм<sup>3</sup> крови варьирует от 3500 до 14 800, причем число отдельных типов лейкоцитов колеблется в следующих пределах:

	%
Сегментоядерные нейтро- филы . . . . .	38—70
Палочкоядерные нейтро- филы . . . . .	0—6
Эозинофилы . . . . .	0—15
Базофилы . . . . .	0—2
Лимфоциты . . . . .	18—49
Моноциты . . . . .	2—14,5

У здоровых взрослых мужчин число тромбоцитов в 1 мм<sup>3</sup> венозной крови варьирует от 150 000 до 690 000 [14].

В нашем распоряжении нет достаточно надежных данных об изменениях картины крови у отдельных индивидов за определенный период времени; но, очевидно, даже если учитывать такие изменения — а они могут быть очень значительны, — то все же придется признать, что гистологическая картина крови у каждого человека отличается своими особенностями и изменяется во времени своим, особым путем. Некоторые типы клеток имеются в относительно большом количестве в крови одних людей и практически отсутствуют в крови других. Считается, что индивиды, страдающие аллергией, имеют при сравнимых внешних условиях большее число эозинофилов в крови. Индивидуальные различия в гистологии крови найдены у экспериментальных животных, содержащихся при строго определенных, тщательно контролируемых внешних условиях.

Костный мозг участвует в процессе кроветворения. В костном мозге, полученном при помощи пункции грудины, обнаруживают много различных типов клеток, причем колебания в содержании каждого из этих типов очень велики. Этот факт иллюстрирует табл. 2.

В среднем различия достигают 22-кратных; крайние значения медианы различаются в 13 раз.

И здесь, так же как и в случае с клетками крови, у нас нет адекватных данных о составе повторных проб от одного и того же индивида; однако на основании других имеющихся данных по составу крови и т. д. (см.

Таблица 2

## Типы клеток в костном мозге [14]

Тип клеток	Пределы колебаний, %	Максимум/минимум
Проэритробласты . . . . .	0,2 — 4,0	20
Ранние нормобласты . . . . .	1,5 — 5,8	4
Промежуточные нормобласты . . . . .	5,0 — 26,4	5
Поздние нормобласты . . . . .	1,6 — 21,5	13
Миелобласты . . . . .	0,3 — 3,1	10
Програнулоциты . . . . .	0,5 — 4,5	9
Миелоциты . . . . .	0,9 — 20,3	23
Метамиелоциты . . . . .	5,6 — 22,0	4
Палочкоядерные клетки . . . . .	6,1 — 36,0	6
Сегментоядерные клетки . . . . .	8,7 — 27,0	3
Лимфоциты . . . . .	2,7 — 24,0	9
Моноциты . . . . .	0,7 — 2,8	4
Мегакариоциты . . . . .	0,03 — 0,4	13
Плазмоциты . . . . .	0,1 — 1,5	15
Ретикулярные клетки . . . . .	0,03 — 1,6	53
Неклассифицированные клетки . . . . .	0,02 — 3,3	165
Разрушенные клетки . . . . .	1,1 — 20,8	19

гл. IV) мы можем заключить с достаточной степенью вероятности, что гистологические различия в пробах костного мозга отражают в значительной степени различия между индивидами. Это вовсе не означает, что данный индивид сохраняет неизменным свойственные ему гистологические особенности; у каждого могут существовать характерные возрастные изменения, на которые в свою очередь оказывают влияние различные факторы внешней среды.

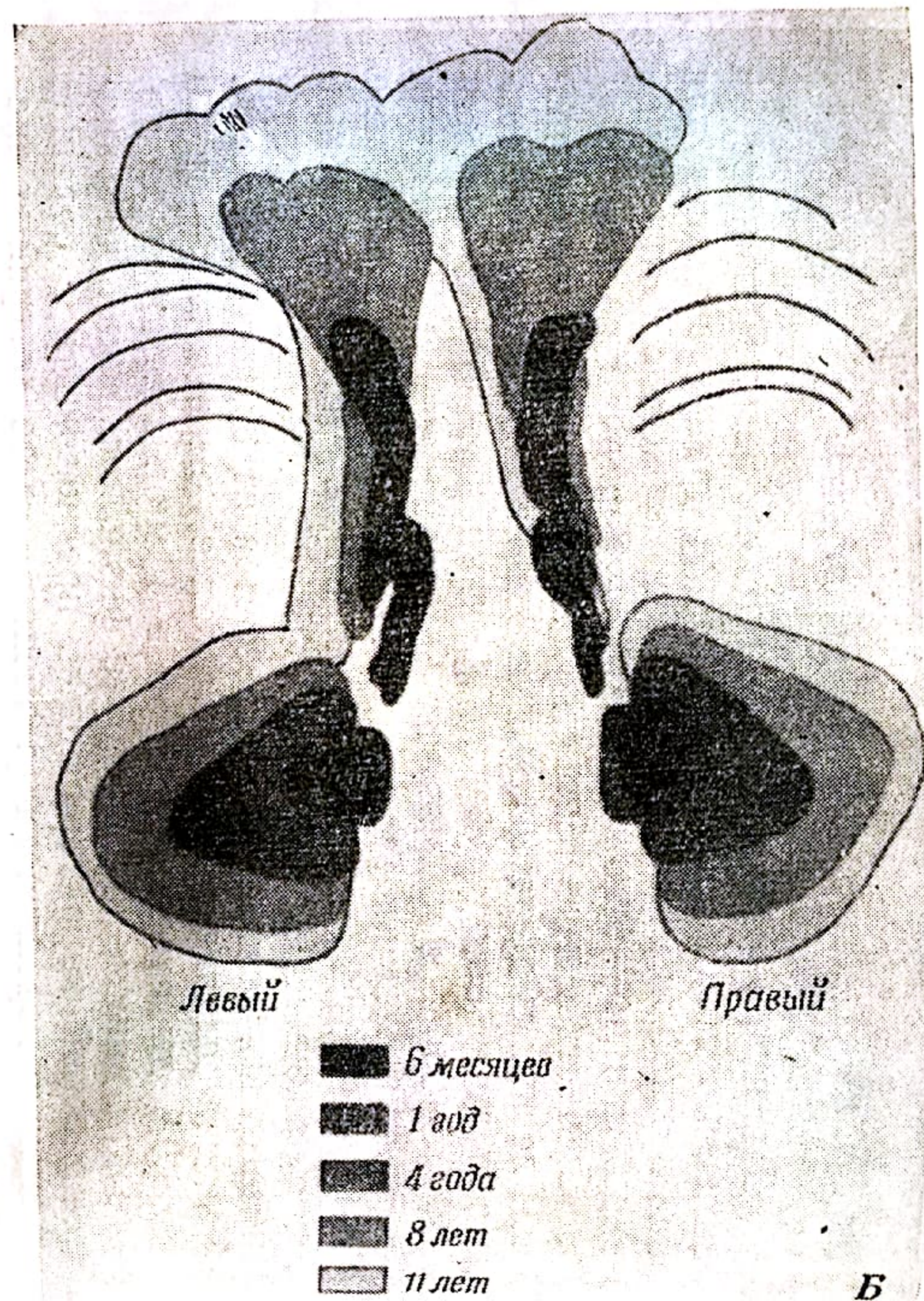
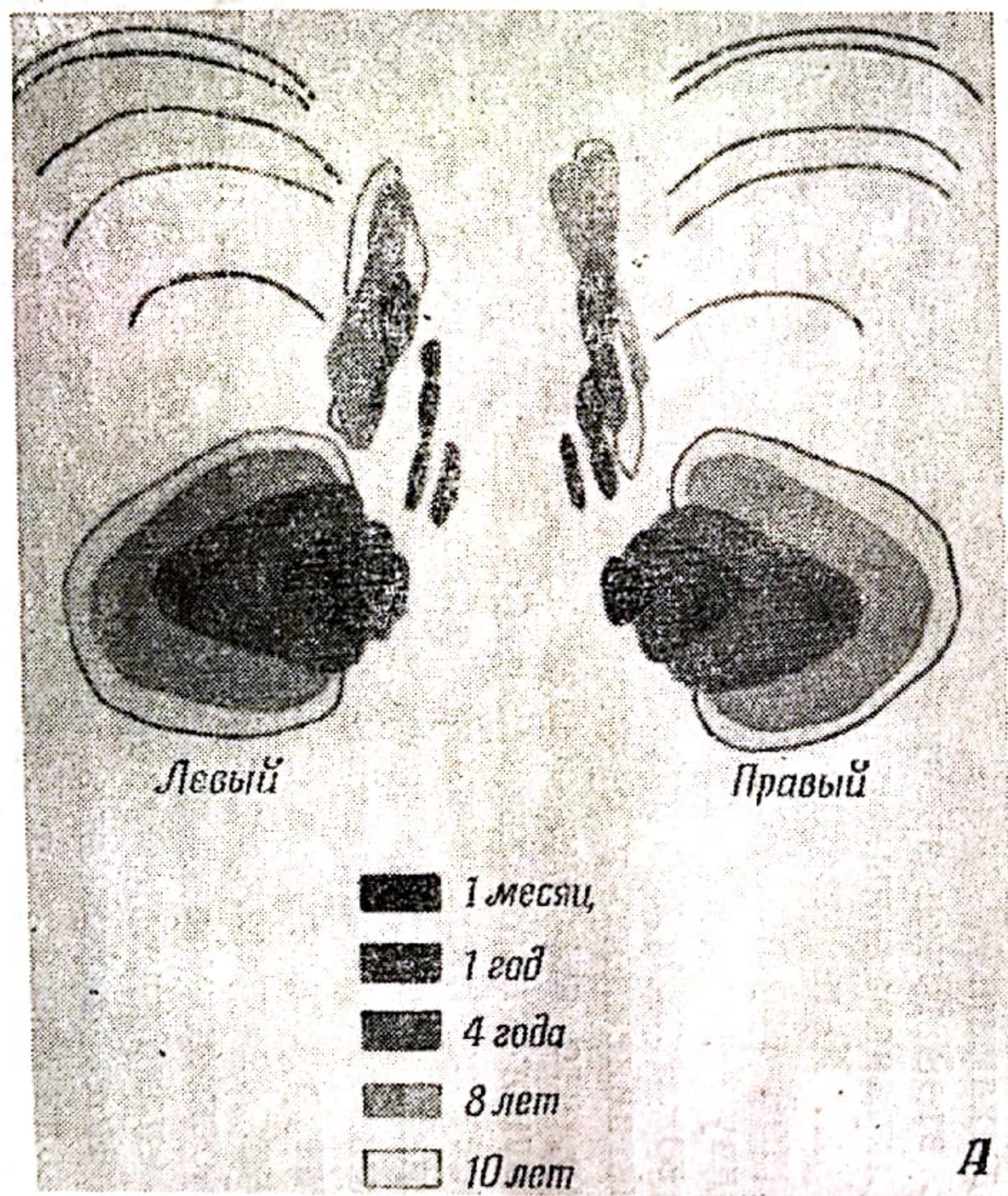
## Органы дыхания

Дыхание — в основном биохимический процесс, и изменчивость дыхательного аппарата представляет для нас прямой интерес, так как она связана с центральной темой книги — биохимической индивидуальностью.

Существование большой анатомической изменчивости легких и дыхательных путей наиболее четко демонстрируется при изучении функциональной активности ряда здоровых индивидов. Обследование 209 здоровых молодых мужчин [8] показало, что среднее количество воздуха, обмениваемого в легких за один дыхательный акт, изменяется от 350 до 1299 см<sup>3</sup>, т. е. почти в 4 раза, а легочная вентиляция колеблется от 3,5 до 14,4 л/мин. Частота дыхания варьирует более чем в 5 раз — от 4,0 до 20,9 дыхательных актов в 1 мин. Несмотря на то, что эти данные носят скорее физиологический, чем анатомический характер, можно предположить с большой степенью вероятности (особенно в свете доступных анатомических данных относительно других органов), что они отражают существенные различия в строении органов дыхания.

С этой точки зрения интересно исследование строения параназальных синусов, проведенное Марешем [15]. На фиг. 10 показаны два резко различных типа для небольшой группы «типичных» детей. Исследование тех же двух детей в более позднем возрасте показывает, как изменяются синусы в зависимости от возраста. Из представленного в оригинальном сообщении материала видно, что нередко общий объем параназальных синусов одного нормального ребенка в 20 и более раз превышает соответствующий объем у другого нормального ребенка. Значение этих различий становится особенно очевидным, если учесть, что изменчивость данных структур влечет за собой изменчивость в других отношениях, например в ширине прохода носа и глотки.

Поскольку раньше основной проблемой представлялось нахождение «нормы», различиям этого типа не уделялось должного внимания. Как язвительно замечает один из героев Тургенева: «Человек все в состоянии понять — как трепещет эфир и что на солнце происхо-



Фиг. 10. Размеры и рост параназальных синусов у двух детей (А и Б).

дит, а как другой человек может иначе сморкаться, чем он сам сморкается, этого он понять не в состоянии».

Там, где изменчивость столь велика, оперирование средними величинами приводит к ошибкам. По анатомическим причинам, точно так же как и по любым другим, каждый индивид имеет право (более того — каждый вынужден) дышать, чихать и сморкаться так, как ему нравится, как того требует строение его дыхательного аппарата. Что касается параназальных синусов, то, большие, маленькие или средние, самые разнообразные по форме, они, несмотря на эти резкие различия, должны быть признаны равно «нормальными».

### Мышцы

Изменчивость мышц не столь интересна с биохимической точки зрения, как изменчивость других анатомических структур, но некоторые известные в этой области факты имеют значительный общий интерес. Они подчеркивают значение индивидуальности вообще и подтверждают основную мысль этой книги — о важной роли биохимической индивидуальности.

Хорошо известно, что иногда у новорожденных отсутствуют определенные мышцы живота. Это рассматривается, конечно, как отклонение от нормы, однако при этом не учитывается, что в нормальных популяциях может существовать большая изменчивость этих мышц. При обследовании не подвергавшихся специальному отбору групп населения Энсон [3], например, установил, что малая грудная мышца в 42% случаев покрывает 2-, 3-, 4- и 5-е ребра, в 28,5% не захватывает 2-го ребра, в 15% — 5-го и в 5% — 2-го и 5-го ребер. Таким образом, нет единого нормального типа этой мышцы.

С общей точки зрения изменчивость мышц кисти руки заслуживает большого внимания, особенно потому, что рука рассматривается часто как своеобразный стандартный инструмент, которым обладают все нормальные люди. Автор видел великолепную кинокартину, в которой специальная, весьма совершенная модель повторяла каждое, даже самое сложное движение чело-

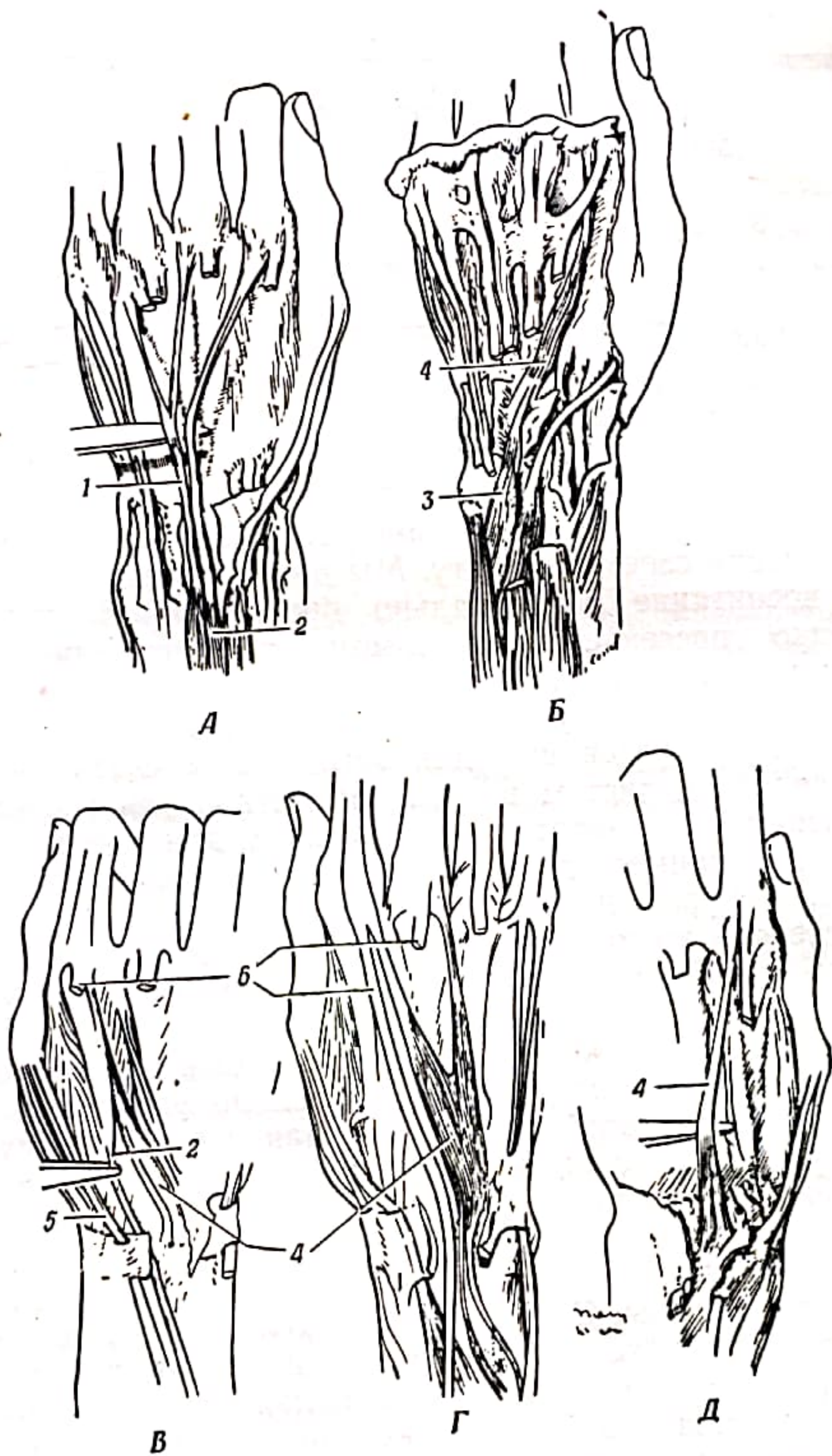


веческой руки. При этом, однако, не делалось никакого намека на то, что не все руки работают одинаково.

В атласе Энсона [3] на двух страницах изображены различные варианты разгибателя указательного пальца. Часть этих изображений воспроизведена на фиг. 11. Можно отметить, что добавочные мышцы среднего и безымянного пальцев и некоторые другие добавочные мышцы имеются в одних случаях и отсутствуют в других. В результате насчитывается в общей сложности 11 типов, отличных один от другого. В том же атласе представлены 8 различных типов разгибателей сухожилий на тыльной стороне руки. Если бы здесь были изображены также типы иннервации кисти, то, как и в случае лицевых нервов (см. стр. 60), мы, без сомнения, столкнулись бы с большой изменчивостью. Рука отнюдь не машина, вышедшая с заводского конвейера. И если даже допустить, что мышцы, сухожилия и нервы двух разных рук окажутся одинаковыми макроскопически, то эти руки все еще могут различаться по своей микроанатомии, а также по своим биохимическим и физиологическим особенностям (например, нервные импульсы не всегда передаются с одинаковой скоростью).

Значение этих поразительных анатомических и других различий, очевидно; оно проявляется в почерке, в проворстве рук, гибкости пальцев, в способности к печатанию на машинке, к игре на скрипке, к сложной работе хирурга, в искусстве массажиста, карточного шулера или фокусника. Дети, которые учатся писать в совершенно одинаковых тетрадях под руководством одного и того же педагога, в конце концов пишут различными почерками, потому что их руки различны по ряду признаков, в том числе и по иннервации. В силу этих же причин некоторым людям не удается научиться четко писать, хотя в других областях они проявляют прекрасные способности.

Автор полагает, что хорошие часовщики, машинистки, пишущие особенно быстро, виртуозы-пианисты и талантливые скрипачи, искусные экспериментаторы, талантливые механики и хирурги, массажисты и фокусники — все они таковыми не только становятся, но и рождаются. Ни один человек, если только его руки не



Фиг. 11. А — Д — варианты разгибателя указательного пальца [3].

1 — общий разгибатель среднего и безымянного пальцев; 2 — собственный разгибатель указательного пальца; 3 — собственный разгибатель указательного пальца (аномальный); 4 — короткий разгибатель пальцев; 5 — длинный разгибатель большого пальца; 6 — сухожилие общего разгибателя пальцев.

приспособлены к такого рода работе в анатомическом и неврологическом отношении, не сможет достичь совершенства в этих областях, как бы ни был он талантлив во всем другом, точно так же как никто не сможет стать специалистом без надлежащей тренировки и практики. С точки зрения сохранения людских ресурсов очень важно, чтобы индивиды с такими «золотыми руками» получали необходимую тренировку.

Отсутствие внимания к индивидуальным анатомическим и неврологическим особенностям, вероятно, приводит к тому, что многие люди, способные с успехом работать в одной из указанных областей, не находят применения своему таланту. Мы подозреваем, например, что воспитание потенциально превосходного хирурга нередко пресекается в самом зародыше лишь потому, что человек оказывается неспособен, скажем, к химии — специальному предмету, который вряд ли особенно потребуется ему для того, чтобы стать выдающимся специалистом в своей области. Быть может, со временем при некоторых операциях для специальных работ, например для наложения особенно трудных швов, хирурги научатся прибегать к помощи особых «мастеров» этого дела, которые могут выделиться и из числа людей, неспособных осилить всю программу общего медицинского образования.

Так как мы уже несколько отвлеклись от рассмотрения биохимических проблем, то можно упомянуть, что анатомические особенности, включая и строение мускулатуры, у мужчин и женщин неодинаковы. По этой причине женщины не могут бросать мяч так, как мужчины, и не могут соревноваться с мужчиной, например, в беге, хотя женщины обычно проявляют себя как очень хорошие пловцы. Среди представителей обоих полов существует, однако, анатомическая изменчивость, в силу которой некоторые женщины обладают способностью бросать мяч почти так же хорошо, как мужчины. Иногда они даже превосходят в этом отношении тех мужчин, чья анатомия настолько напоминает женскую, что про них обычно говорят: «бросает, как женщина».

Блестящие достижения в любом виде спорта возможны лишь при условии отбора способных кандида-

тов и надлежащей их тренировки, причем отбор не менее важен, чем тренировка.

Опытные тренеры умеют оценивать индивидуальные возможности спортсмена, например в беге на длинные и короткие дистанции, прыжках в высоту или в длину и т. п., и тренируют данного индивида в том виде спорта, к которому он лучше подходит. Тип анатомии и физиологии, наиболее подходящий для бега на длинные дистанции, не является лучшим для спринтера. Точно так же обстоит дело и в других видах спорта; различное положение тела при игре в бейсбол и футбол требует различных типов анатомического и физиологического строения.

Конечно, тренеры могут ошибаться, а некоторые люди могут тем или иным способом восполнять присущие им от рождения недостатки. Люди бывают иногда удивительно многосторонни, хотя в силу своих анатомических и физиологических особенностей они всегда оказываются наилучшим образом приспособленными к какому-либо определенным видам спорта.

Очень интересные наблюдения [16], показывающие, как рано начинают проявляться анатомические особенности, были проведены над новорожденными детьми — 28 мальчиками и 30 девочками, у которых с помощью рентгеновских снимков определялось соотношение жировой прослойки, мышц и костей в икрах ног. У мальчиков соответствующие цифры составили 20, 50 и 30%, у девочек — 23, 56 и 21%. Во многих случаях эти соотношения соблюдались столь точно, что на основе этого признака можно было назвать пол ребенка; в других случаях, однако, возникали сомнения. Упомянутые наблюдения совпадают с тем, что мы знаем об эндокринных различиях (см. гл. VI), а также о генезисе половых желез и об их влиянии на развитие.

В табл. 3 приведены цифры, характеризующие толщину подкожного слоя и кожи на ноге у девочек и мальчиков в возрасте от 6 до 10 лет [17]. Согласно этим данным, имеется существенное различие между средними значениями для мальчиков и для девочек. Однако при рассмотрении показателей, полученных для отдельных детей, становится очевидным, что некоторые маль-

чки имеют тенденцию приближаться к женскому, а некоторые девочки — к мужскому типу строения, так что получается некоторое перекрывание показателей.

Таблица 3

Толщина подкожного слоя и кожи на ноге  
у девочек и мальчиков [17]

Возраст ребенка, годы	Мальчики		Девочки	
	число обследованных детей	толщина под- кожного слоя и кожи, см	число обследованных детей	толщина под- кожного слоя и кожи, см
6	59	1,06	58	1,35
7	73	1,04	63	1,32
8	64	1,06	52	1,35
9	45	1,06	37	1,33
10	25	1,11	24	1,38

Таблица 4

Данные измерений для двух девочек [18]

	B.N.	C.S.
В возрасте 7,5 лет		
Вес, кг . . . . .	20,7	21,7
Рост, см . . . . .	123,7	124,3
Диаметр икр, мм . . . . .	79,0	77,5
Окружность икр, мм . . . . .	244	242
Длина большой берцовой кости, мм . . . . .	251	252
Относительная толщина слоев различных тканей:		
жировой . . . . .	13	20
мышечной . . . . .	41	25
костной . . . . .	28	33
В возрасте 8,5 лет		
Относительная толщина слоев различных тканей:		
жировой . . . . .	11	18
мышечной . . . . .	39	29
костной . . . . .	29	35

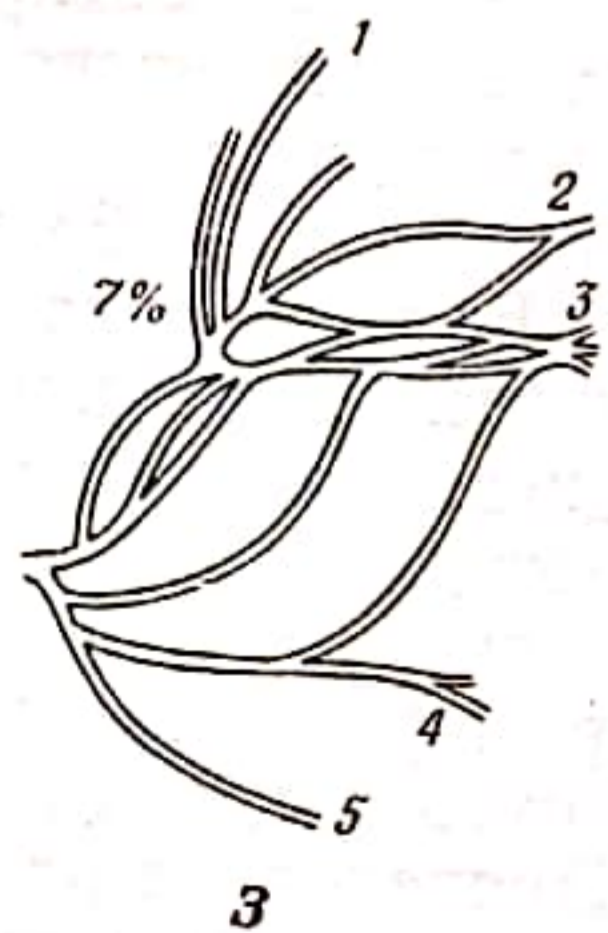
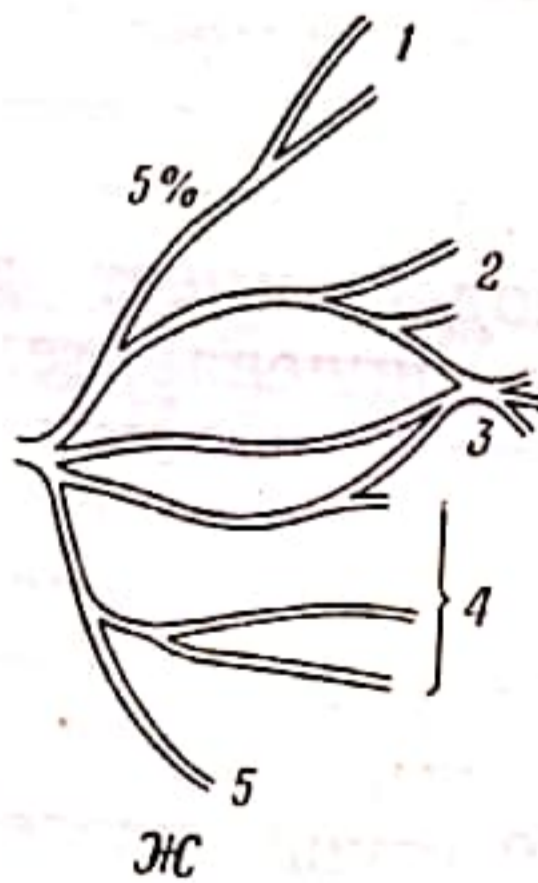
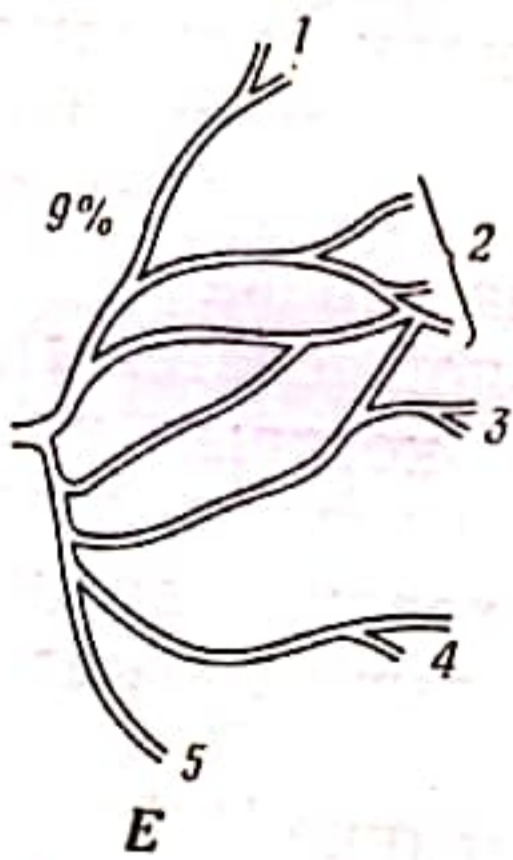
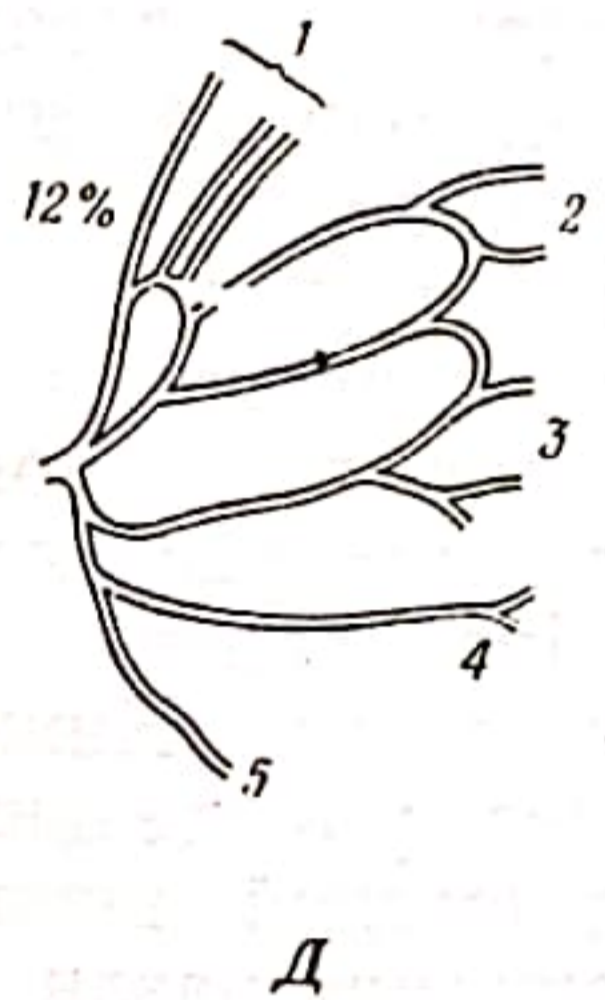
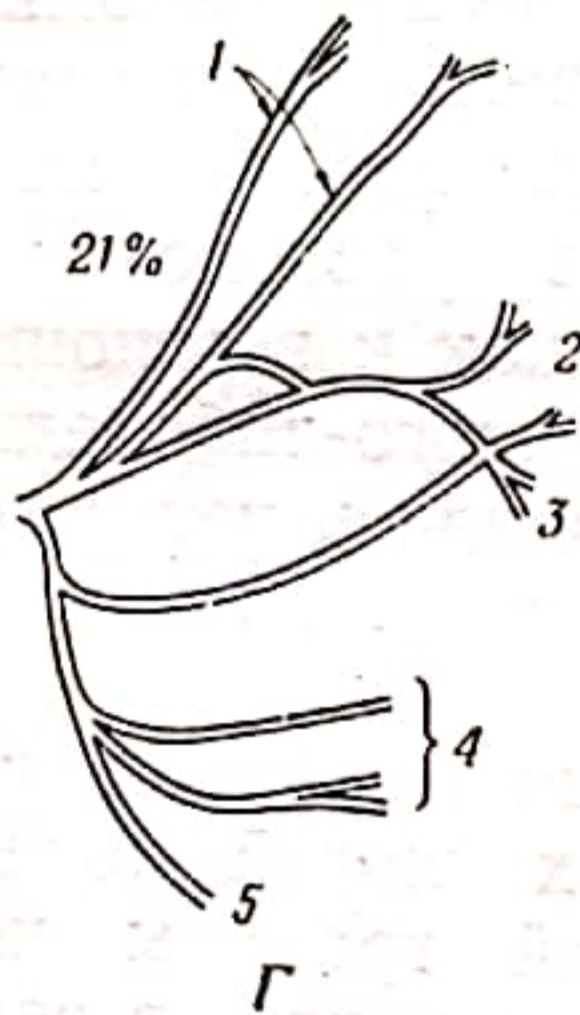
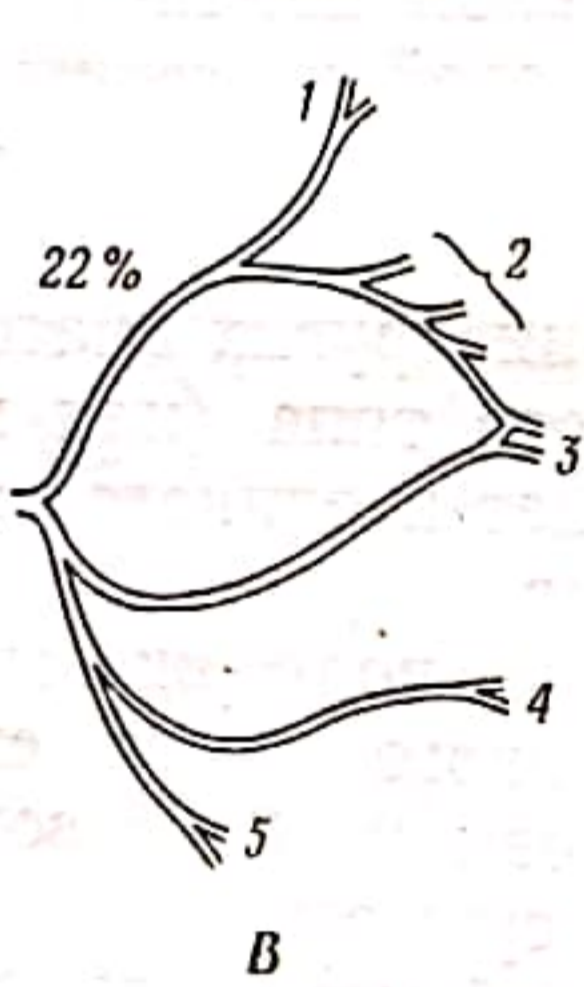
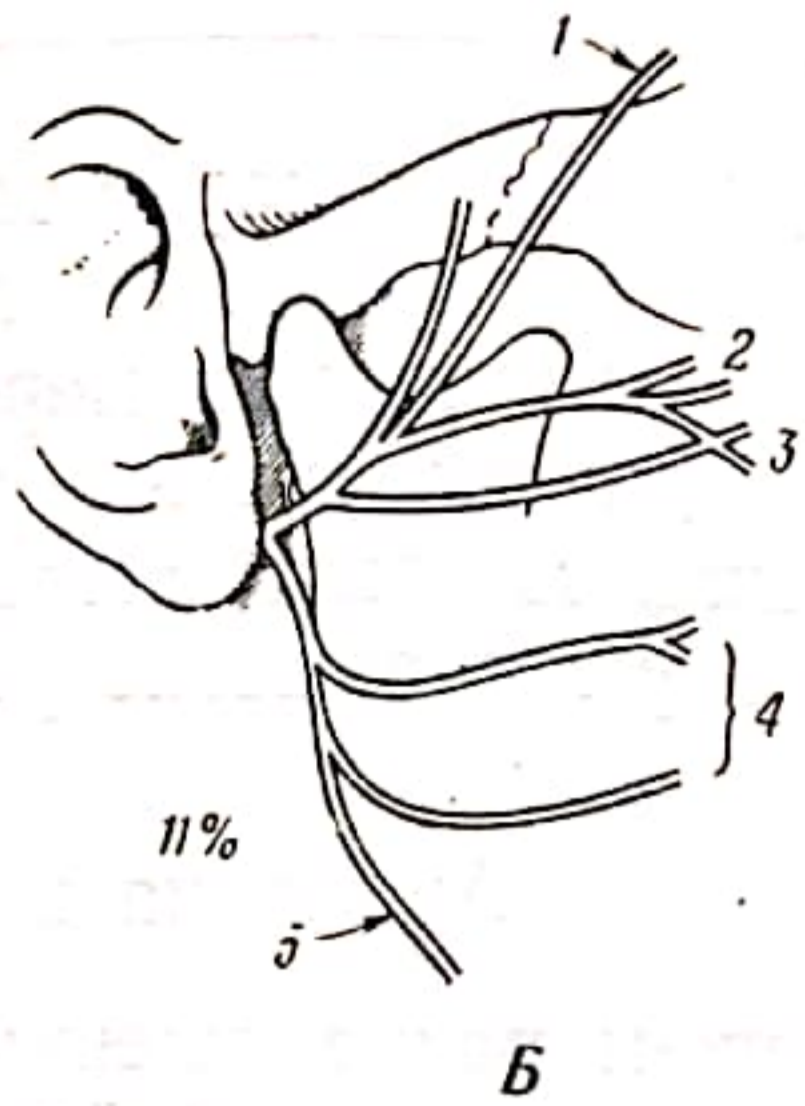
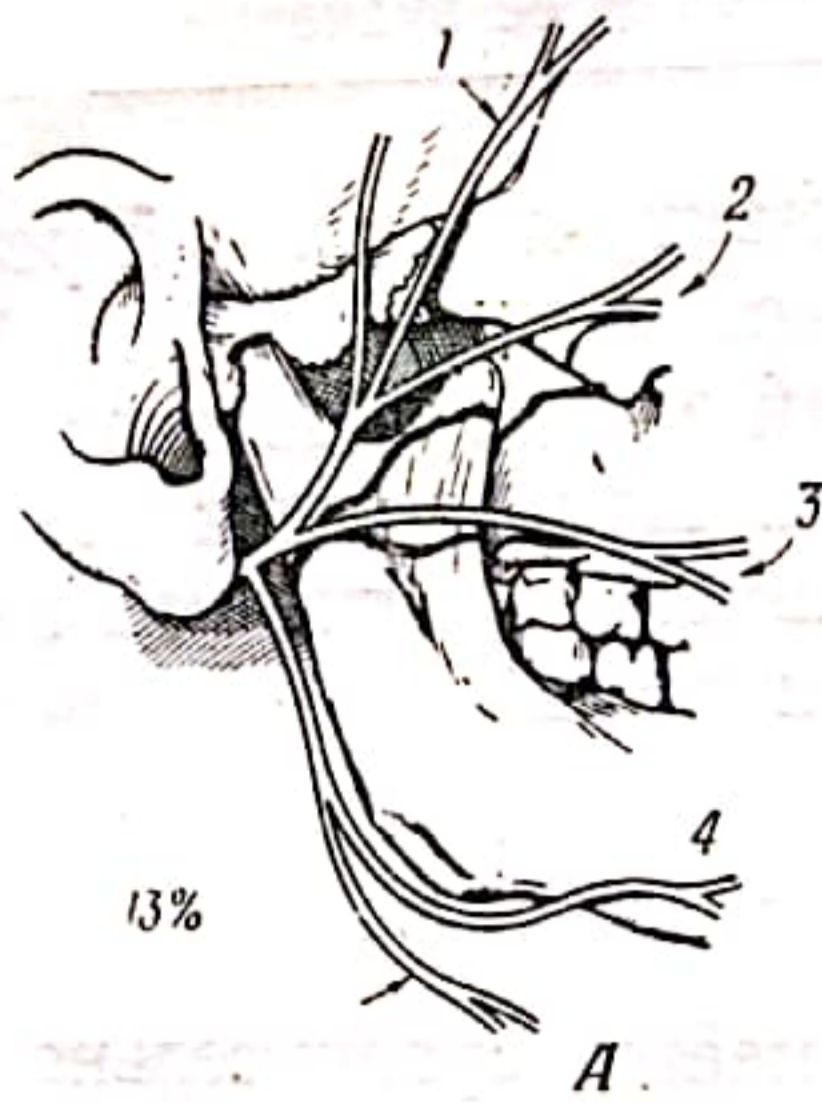
Табл. 4 иллюстрирует тот факт, что каждый ребенок имеет свой отличный тип строения [18]. В этой таблице сведены данные измерений для двух девочек (В. N. и С. S.) одинакового возраста. При сходных основных показателях толщина слоев жировой, мышечной и костной ткани у них заметно различается.

### Анатомия нервной системы

В нашем распоряжении имеется сравнительно мало точных данных по нейроанатомической изменчивости. Некоторое представление о размахе этой изменчивости может, однако, дать фиг. 12, на которой изображены 8 различных типов расположения лицевых нервов. Можно видеть, что, как и в отношении других анатомических признаков, какого-либо единого типа (или хотя бы двух-трех типов) здесь нет, как нет и единого «нормального» расположения анастомозов.

Другие нервные структуры также подвержены изменчивости. Нижняя граница спинного мозга сдвигается у отдельных людей более чем на 3 позвонка; *стандартной* нижней границы не существует. Места вхождения различных нервов в спинной мозг варьируют от индивида к индивиду. Примерно у 15% людей вообще отсутствует прямой пирамидный тракт в спинном мозге. Большинство людей имеет 31 пару спинномозговых нервов соответственно 30 позвонкам, однако некоторые имеют 32 и 33 пары соответственно 31 и 32 позвонкам. Большинство людей имеет два чревных нерва (симпатические нервы пищеварительной системы), но как исключение встречаются люди, у которых их три. У некоторых индивидов седалищный нерв расположен настолько глубоко, что он всегда хорошо защищен; у других, напротив, этот нерв очень легко может подвергнуться повреждению.

Проведенное на 100 трупах исследование [19] возвратного нерва гортани обнаружило, что из 200 исследованных нервов в 57% случаев нерв входит в гортань без всяких разветвлений, а в 43% ствол нерва разветвлялся до вхождения в гортань на несколько ветвей — от 2 до 6. У 35 трупов оба возвратных нерва были одностволь-



Фиг. 12. А — З — главные типы ветвления и анастомозы лицевого нерва [3].  
 1 — височная ветвь; 2 — скуловая ветвь; 3 — щечная ветвь; 4 — нижне-  
 челюстная ветвь; 5 — шейная ветвь.

ными, у 24% оба нерва имели разделенные стволы и у 41% один нерв имел разделенный ствол, другой был одноствольным. В типах нервов правой и левой стороны не было найдено совпадения.

Принято считать, что подобная нейроанатомическая изменчивость не имеет или почти не имеет функционального значения. Однако при исследовании у 75 юношей и девушек индекса Шнейдера, измеряющего «нервно-сосудистую эффективность» или «анатомическую эффективность», было найдено, что этот индекс колеблется от 0 до 14 при наивысшем возможном значении, равном 18. В зависимости от значения индекса обследуемые распределялись на три примерно равные по численности группы: от 0 до 6, от 7 до 10 и от 11 до 14 [20].

Очевидно, что мысль о «маловажности» небольших анатомических вариаций должна быть взята под сомнение в свете основной выдвигаемой нами идеи. При наличии трех чревных нервов люди могут чувствовать себя хорошо, но вопрос о том, склонны ли люди с этой особенностью (при прочих равных условиях) к более частым рвотам или к язве желудка, остается пока открытым, так как на эти изменения обращали до сих пор очень мало внимания.

Тот факт, что люди различаются по типу строения нервов и распределению нервных окончаний, так же как и по типу сосудистой системы, имеет большое значение с точки зрения их чувствительности к теплу и к холоду, к прикосновению (включая щекотание) и к боли, возникающей в разных участках тела.

Некоторые люди с момента рождения не в состоянии переносить боль. Это обычно рассматривается как аномалия. Но если придерживаться принципа «генетических градиентов», то придется предположить, что мы имеем дело просто с крайним вариантом и что должны существовать другие индивиды, у которых отношение к боли колеблется от практически полного отсутствия чувствительности до чувствительности, предельно обостренной. Отсутствие внимания к индивидуальным анатомическим особенностям нервной системы служит причиной того, что нам не известно, каким образом связаны между собой эти анатомические особенности и чувстви-



тельность к боли. Врачи часто наблюдают, как два человека с одним и тем же поражением ведут себя совершенно по-разному: один бывает не в состоянии справиться с болью, тогда как другой ее практически не ощущает. На фиг. 12, В имеется значительная область, лишенная крупных нервов; соответствующая область в случае, изображенном на фиг. 12, З, имеет большое число анастомозирующих нервов; очень вероятно, что повреждение в данной области вызовет совершенно различную реакцию у двух индивидов. Такие различия плюс различия в числе нервных окончаний и относительной эффективности нервов могут объяснить многие вариации в реакции организма на поражения.

Имеется лишь несколько исследований, посвященных выяснению связи между структурной изменчивостью мозговой ткани человека и его поведением. Отмечая недостаток сведений в этой области, один анатом писал: «В сущности, нам ничего не известно о дисгармонии в развитии центральной нервной системы, если не считать очень крупных дефектов» [21]. Лэшли опубликовал интересную обзорную статью о структурной изменчивости нервной системы [22]. Хотя статья посвящена в основном исследованию мозга животных, в конечном счете автора интересует преимущественно то, что касается человека. В заключение Лэшли пишет:

«Наши современные представления об изменчивости и наследственности структур центральной нервной системы могут быть обобщены следующим образом. Мозг отличается крайней изменчивостью по любому из признаков, подвергавшихся измерениям. Внутривидовые различия имеют в общих чертах тот же характер, что и различия между родственными видами или даже родами животных. Доказано, что некоторые формы структурной изменчивости коррелируют с функциональными нарушениями. Из того, что нам известно об изменчивости других систем, можно заключить, что вариации, вызывающие патологические симптомы, не имеют непрерывного характера, но являются крайними точками нормальной кривой распределения. Можно ожидать, что меньшие отклонения в том же направлении обусловят

поведение, которое не будет расцениваться как патологическое.

Некоторые из наиболее значительных структурных различий являются наследственными. Наследственность мелких отклонений не изучалась, и мы можем только предположить, что они наследуются по аналогии с вариациями в более изученных структурах... При обсуждении связи между наследственностью и внешней средой имеется тенденция рассматривать нервную систему в целом как некий орган, в существенных чертах одинаковый у всех индивидов и в значительной степени формируемый под влиянием индивидуального опыта. Однако даже те скудные данные, которые имеются в нашем распоряжении, показывают, что *индивиды вступают в жизнь с огромными различиями в структуре мозга*. Эти различия касаются, например, числа, величины и расположения нейронов, а также ряда других существенных признаков. Изменчивость нервных клеток и проводящих путей должна иметь функциональное значение. Нельзя представить себе, чтобы нижние фронтальные извилины мозга двух индивидов могли функционировать одинаково, когда в одной из них имеется в 2 раза меньше клеток, чем в другой; чтобы две теменные ассоциативные области мозга выполняли одни и те же функции, когда клетки одной из них представляют собой в основном мелкие гранулы, а клетки другой — большие пирамиды; чтобы присутствие клеток Беца в прифронтальной области не оказывало влияния на поведение. Такие различия всегда наблюдались в том ограниченном материале, который нами исследовался. За исключением общего веса, нормальные границы изменчивости не были определены ни для одного из тех поддающихся измерению элементов и структур мозга, которые исчисляются сотнями. Генетические исследования нервной системы включают всего какую-нибудь дюжину семейных групп. Наши собственные исследования по изменчивости ограничиваются изучением полушарий мозга лишь семи индивидов. Такие исследования крайне трудоемки, но несомненно выполнимы. Они требуют только бесконечного количества подсчетов и измерений на хорошо изготовленных препаратах. Исследование

корреляций между изменчивостью структур и поведением представляет значительно бóльшие трудности. Все же я считаю, что затраченные усилия будут вознаграждены полученными результатами. До тех пор пока такие исследования не будут проведены, обобщения по вопросу о значении конституции и опыта будут базироваться на ненадежной основе.

### Эндокринные железы

Здесь мы просто отметим ту огромную изменчивость, которая существует в анатомии эндокринных желез человека и которую можно было предвидеть уже на основании ранее приводившихся данных для кроликов и голубей (см. стр. 31, 32). Этим железам и их функциям будет посвящена специальная глава. Там же будет изложен и материал по анатомической изменчивости отдельных желез. Возможно, что этот вид анатомической изменчивости более важен с точки зрения здоровья и самочувствия человека, нежели любой другой из числа обсуждавшихся нами ранее.

### Резюме

Обобщая материал по анатомической изменчивости, можно отметить, что она наблюдается для всех структур и признаков — для мозга, нервов, мышц, сухожилий, костей и крови, для веса различных органов, в том числе эндокринных желез, и т. д. Приведенные данные показывают, что изменчивость эта очень велика и что структурные различия в основном находятся под генетическим контролем.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brown W. H., Pearce L., Van Allen Ch. M., J. Expt. Med., 43, 733—741 (1926).
2. Riddle O., Endocrines and Constitution in Doves and Pigeons, Carnegie Institution of Washington, 1947.

3. Anson B. J., Atlas of Human Anatomy, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1951.
4. Sodeman W. A., Pathologic Physiology, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1950. (См. также F. Buchner, Allgemeine Pathologie, Urban und Schwarzenberg, Munchen—Berlin, 1950.)
5. Näätänen E., Z. Anat. Entwicklungsgeschichte, 111, 348—355 (1942).
6. Nyhan W. L., Pediatrics, 10, 414 (1952).
7. Maresch M. M., Pediatrics, 2, 382—404 (1948).
8. Heath C. W. et al., What People Are, Harvard University Press, Cambridge, 1945.
9. Ring G. C. et al., J. Applied Physiol., 5, 99—110 (1952).
10. Grant J. C. B., An Atlas of Anatomy, Williams and Wilkins Co., Baltimore, 3rd ed., 1951.
11. Hollinshead W. H., Postgraduate Medicine, 16, 86—96 (1954).
12. Schull W. J., Abstracts of Doctoral Dissertations, No 60, The Ohio State University Press, Columbus, 1950.
13. Washburn A. H., Am. J. Diseases Children, 62, 530—544 (1941).
14. Albritton E. C., ed., Standard Values in Blood, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1952.
15. Maresch M. M., Am. J. Diseases Children, 60, 55—78 (1940).
16. Reynolds E. L., Grote P., Anat. Record, 102, 45—53 (1948).
17. Stuart H. C., Dwinell P. H., Child Development, 13, 195—213 (1942).
18. Reynolds E. L., Child Development, 15, 181—205 (1944).
19. Rustad W. H., J. Clin. Endocrinol. Metabolism, 14, 87—96 (1954).
20. Abel Th. M., J. Psychology, 6, 377—383 (1938).
21. Дунсан Д. (личное сообщение).
22. Lashley K. S., Psychological Reviews, 54, 333—334 (1947).

## Глава IV

### *Индивидуальность химического состава*

В настоящей главе мы попытаемся дать обзор опубликованных литературных данных, которые позволят нам ответить на три вопроса:

1. Существуют ли прямые аналитические доказательства того, что каждый индивидуальный организм имеет отличный химический состав?

2. Как велики различия между отдельными индивидами в отношении определенных веществ?

3. Являются ли эти различия значимыми?

Прежде всего мы должны принести извинения за скудость тех материалов, которые имеют непосредственное отношение к разрешению поставленных вопросов. Большая часть использованных нами данных собиралась первоначально с совершенно иной целью. В некоторых случаях лучше, что мы можем сделать, это выделить и обсудить тот материал, который имеет хотя бы какое-то отношение к нашим проблемам. Большой интерес в этом смысле представляют исследования, проводящиеся в нашей лаборатории и уже публиковавшиеся в сокращенной форме, на которые мы ссылались ранее, на стр. 11—13. Эти работы хорошо подтверждают значение такого типа исследований, но более детальное их обсуждение должно быть отложено до их окончательного завершения и опубликования.

На основании данных нашей лаборатории, подтверждающих высокую степень индивидуальности типов выделения [1], равно как и на основании тех генетических соображений, которые были приведены в гл. II, представляется очевидным, что химический состав организмов тоже должен носить индивидуальные черты. Вероятно, мозг, кровь, кости, мышцы и железы каждого

человека отличаются не только по строению, но также и по химическому составу. Это, конечно, не означает, что химический состав остается постоянным в течение всей жизни или что он не подвергается изменениям под влиянием условий питания. Из наших исследований над типами экскреции следует, однако, что даже и при одинаковом питании люди отличались бы по типу своего химического состава и по изменениям, которые этот состав претерпевает при старении. Непосредственных точных данных, подтверждающих или опровергающих эту вероятность, нет, так как в прошлом никакого интереса к этому вопросу не проявляли. Обычно считалось, что различия в составе, которые находятся в «нормальных пределах», имеют относительно небольшое значение.

Очевидно, трудно надеяться на то, что в литературе найдутся многочисленные данные по составу мозга, печени или даже мышц отдельных здоровых индивидов, особенно такие данные, которые бы основывались на результатах анализа повторных проб от одного и того же индивида с целью определения значимости установленных различий. Лучшее, на что можно рассчитывать, это широкие «горизонтальные» исследования по составу крови, секретов и т. д. у отдельных людей и возможно более обширные данные по составу тканей животных. Однако удовлетворительных работ такого типа очень немного. В большинстве случаев проведенные «горизонтальные» исследования публиковались в недостаточно полной форме, для того чтобы можно было получить ответ на поставленные нами вопросы.

В связи с этим нам придется рассматривать главным образом данные, касающиеся состава крови и секретов, а также тех тканей, которые могут быть взяты от здоровых людей без очень больших затруднений. Если бы соответствующие данные имелись и в отношении животных, то было бы, конечно, очень важно их использовать. Но по причине отсутствия интереса к потенциальному значению индивидуальных различий можно собрать лишь немного материала, который имел бы непосредственное отношение к интересующим нас вопросам. Кроме того, в результате использования

для лабораторных опытов линий животных, полученных путем тесного инбридинга, различия, которые могли бы представить интерес с точки зрения выдвинутых нами положений, в известной степени оказались стертыми.

### Содержание воды в организме

Прежде чем перейти к результатам анализов крови и т. п., мы рассмотрим данные о содержании воды, которое может быть определено в организме здорового человека. Методом разбавления окиси дейтерия [2] было найдено, что содержание воды в организме у 18 «нормальных» мужчин и 11 «нормальных» женщин колеблется в очень широких пределах — от 45,6 до 70,2%. У мужчин среднее содержание составляло 61,8%, а у женщин 51,9% — весьма заметное различие, связанное с полом. Содержание «внутриклеточной» воды, определенное по методу распределения антипирина [3], у 11 мужчин колебалось от 34,7 до 48,0% от веса тела.

Хорошо известно, что у отдельных индивидов общее количество жира в теле бывает различным, а жировые ткани содержат меньше воды, чем другие ткани. Поэтому некоторые колебания в содержании воды могут быть отнесены за счет одного только этого обстоятельства. Это не означает, однако, что содержание жира — единственный фактор, определяющий изменения содержания воды в организме.

### Группы крови. Белки крови

Многочисленные исследования групп крови показали, что число иммунологических типов крови огромно и что с этой точки зрения кровь различных индивидов неодинакова. Для практических целей, в частности для переливания крови, можно предложить более простую классификацию и разделить кровь на относительно небольшое число категорий, и в этом смысле кровь относительно неспецифична и взаимозамещается у отдельных людей. Тщательный анализ на точных науч-

ных основаниях обнаружил, однако, что кровь не просто «положительна» или «отрицательна» в отношении многочисленных и иногда, казалось бы, маловажных специфических антител («иммунных» веществ), но что у «положительной» по этому признаку крови имеются *градации концентрации*. Если принять во внимание эти факты, то становится очевидным, что каждая проба крови отличается по своим иммунологическим свойствам. Так как к группам крови привлекается в настоящее время много внимания и этому вопросу посвящено большое число обзоров и монографий [4—7], то нет необходимости детально обсуждать здесь эту проблему. Исследования последних лет показали, что группы крови могут иметь значение, о котором ранее не подозревали. Прежде всего было установлено, что у больных раком желудка кровь типа А встречается чаще [8]. Затем было найдено, что имеется известная корреляция между типом О крови и частотой язвы желудка. После изучения архивов 12 английских госпиталей — в общей сложности 3011 историй болезни больных, страдающих язвой, — авторы сформулировали следующий вывод: «Полученные результаты с замечательной четкостью показывают, что среди больных, страдающих язвой, необычайно высок процент лиц, имеющих кровь группы О, и соответственно меньше больных с кровью, принадлежащей к трем остальным группам» [9].

Другие исследования показали, что антигенные свойства крови (включая и Rh-фактор) каким-то образом связаны с токсикозами беременности, бесплодием, спонтанными абортами, бронхопневмонией и некоторыми формами опухолей легких [10, 11].

Многочисленные работы, не имеющие отношения к иммунологии, также выявили существенные колебания в составе белков плазмы отдельных нормальных людей. Хилл и Треворров [12], изучая 547 здоровых индивидов (многих в различное время года), обнаружили у них большие индивидуальные колебания в содержании альбумина, глобулинов и фибриногена крови. Данные по альбумину были обработаны статистически и был сделан вывод, что «истинная биологическая изменчивость является важнейшим компонентом стандартного



отклонения». Колебания в содержании фибриногена были особенно велики — до 500%.

В более поздних электрофоретических исследованиях [13—15] приведены убедительные доказательства того, что типы распределения белков плазмы различны у каждого индивида.

### Неорганические компоненты крови

В табл. 5 приведены некоторые данные о пределах колебаний концентрации электролитов и микроэлементов в нормальной крови [16, 17]. Поражает тот факт, что 8 из приведенных показателей колеблются в 3-кратных, а 7 — примерно в 2-кратных пределах.

Так как обычно у одних и тех же людей не брались повторные пробы, то нельзя установить, отражают ли эти данные реальные и значимые различия между индивидами в отношении концентраций отдельных минеральных компонентов крови. Ниже, в специальном разделе, мы еще обсудим подробнее значение данных, приведенных в этой таблице.

Среди животных имеются отдельные виды и даже линии, существенно различающиеся в отношении содержания К и Na в форменных элементах крови. Керр [18] в работе, проведенной в Сирии, обнаружил среди подопытных животных три группы овец (линии или расы), отличавшиеся друг от друга по содержанию калия и натрия в форменных элементах крови (табл. 6). Концентрация фосфатов во всех трех группах была примерно одинаковой. У животных группы II имелось в среднем в 4 раза больше калия и примерно в 5 раз меньше натрия, чем у животных группы I; в то же время животные группы III по содержанию калия почти не отличались от группы II, но при этом у них имелось в 3 раза больше натрия.

Если различия такого порядка существуют в пределах вида овец, то, безусловно, важные различия, свидетельствующие, возможно, об ином характере минерального обмена, могут также существовать и среди людей. Более чем 3-кратные колебания в содержании

натрия в форменных элементах крови человека подтверждают реальность этих предположений.

Содержание йода в различных пробах крови колеблется более чем в 4-кратных пределах. В этом

Таблица 5

Пределы колебаний в содержании некоторых неорганических компонентов в крови человека [16]

Элемент	Источник	Пределы колебаний
Натрий	Цельная кровь . . . . .	<i>мэкв/1000 мл</i> 72—91
	Сыворотка . . . . .	132—144
	Форменные элементы . . . . .	8,7—28,6
Калий	Цельная кровь . . . . .	39—62
	Сыворотка . . . . .	3,6—4,8
	Форменные элементы . . . . .	89—101
Кальций	Плазма . . . . .	4,3—5,2
	Форменные элементы . . . . .	0,6—1,4
Магний	Плазма . . . . .	1,4—2,4
	Цельная кровь . . . . .	71—87
Хлориды	Плазма . . . . .	2,2—4,2
	Фосфаты	1,0—1,5
Сульфаты	» . . . . .	1,0—1,5
		<i>мг/100 мл</i>
Фосфор	Форменные элементы . . . . .	0,91—3,3
		<i>мг/100 мл</i>
Бром	Сыворотка . . . . .	0,7—1,0
	Форменные элементы . . . . .	49—101
Медь	Плазма . . . . .	68—143 [17]
	Фтор	11—44
Фтор	Форменные элементы . . . . .	10—45
	Плазма . . . . .	3—13
Йод	Цельная кровь . . . . .	32—177
	Плазма . . . . .	0—25
Железо	Цельная кровь . . . . .	33—63
	» » . . . . .	488—1272
Марганец	» » . . . . .	911—1969
	Цинк	0—613
Цинк	Форменные элементы . . . . .	
	Плазма . . . . .	

отношении очень интересны данные по специальным определениям йода, связанного с белками сыворотки. Обследование группы из 402 мужчин в возрасте от 18 до 56 лет позволило установить, что у 99% членов (нормальной) популяции содержание йода, связанного с белками, колеблется от 3,32 до 9,82  $\mu\text{г}\%$  [19]. Фактические пределы колебаний у 402 мужчин составляли 2,5 и 11,5  $\mu\text{г}\%$ . В другой работе [20] были установлены

Таблица 6

Содержание калия и натрия в форменных элементах крови у овец [18]

Группа	Калий, $\mu\text{г}/100 \text{ г}$		Натрий, $\mu\text{г}/100 \text{ г}$	
	пределы колебаний	среднее	пределы колебаний	среднее
I	38—95	72	164—226	192
II	194—337	251	16—69	36
III	223—231	227	102—110	106

примерно те же «нормальные пределы колебаний», что и в цитированном выше исследовании; истинные же пределы колебаний, если учесть больных с различными заболеваниями, были 0 и 48,2  $\mu\text{г}\%$ . У одного человека, у которого не отмечалось признаков гипотиреоза, содержание йода, связанного с белками, составляло всего 0,6  $\mu\text{г}\%$ . В третьей работе [21], посвященной этому вопросу, пределы колебаний, установленные при определении в 47 пробах плазмы, составляли 1,1 и 28  $\mu\text{г}\%$ . С точки зрения обсуждаемой нами проблемы большое значение имеет тот факт, что в этих, так же как и в других, исследованиях [22] показано относительное постоянство содержания связанного с белками йода у любого здорового человека в течение длительного периода. В этом случае мы имеем веские доказательства, подтверждающие существование индивидуальных различий и широкого разброса величин.

Необходимо специально отметить также различия в содержании меди, так как некоторые исследования показали, что это содержание у отдельных индивидов может быть в 2—4 раза больше, чем у других, тогда как у одного и того же индивида (в особенности у мужчин) оно с течением времени изменяется относительно мало [23].

### Различные органические компоненты крови

Пределы концентрации различных органических компонентов крови нормальных людей приведены в табл. 7 [16, 24—32]. В этом перечне имеется много веществ, содержание которых у отдельных индивидов отличается в 3—4 раза. Не менее чем для дюжины веществ наблюдаются колебания в 10 и более раз. Эти данные отчетливо указывают на существование значительных индивидуальных различий, но все же они не могут служить достаточно точным доказательством изменчивости, за исключением тех случаев, когда у одних и тех же индивидов брались для анализа повторные пробы.

Обращают на себя внимание результаты определенных глюкозы, так как эти определения проводились в большом количестве во многих лабораториях. Имеются доказательства, свидетельствующие о значительной изменчивости содержания глюкозы у одних и тех же индивидов, и это частично определяет наблюдаемые границы колебаний [33, 34]. Однако, помимо этой нормальной изменчивости в содержании глюкозы у одного и того же человека, имеются также данные, показывающие, что среди здоровых людей существуют и индивидуальные различия. При повторных определениях у одних индивидов наблюдались все те же более низкие показатели, у других — промежуточные и у третьих — высокие.

Колебания в содержании ацетилхолина необыкновенно велики. Хотя, по-видимому, не проводилось специальных исследований степени изменений в содержании этого вещества у одного и того же человека, можно предположить, что оно относительно постоянно.

Таблица 7

Пределы колебаний в содержании различных органических компонентов нормальной человеческой крови

Вещество	Источник	Пределы колебаний, мг %	Ссылка на литературу
Глюкоза	Цельная кровь .	84—125	[24]
		60—160	[25]
		(40—160)	[25]
Гликоген	» » .	1,2—16,2	[16]
Рибонуклеиновая кислота	Плазма . . . . .	3,9—5,9	[16]
Дезоксирибонуклеиновая кислота	» . . . . .	0—1,6	[16]
Аденозинтрифосфат	Цельная кровь .	31—57	[16]
Пиридиннуклеотиды	» » .	2,6—4,6	[16]
Молочная кислота	» » .	0—41,0	[16]
Пировиноградная кислота	Плазма . . . . .	0,4—2,0	[16]
$\alpha$ -Кетокислоты	Цельная кровь .	0,0—3,1	[16]
Лимонная кислота	Сыворотка . . . . .	1,6—3,2	[16]
Яблочная кислота	Плазма . . . . .	0,1—0,9	[16]
Глюкуроновая кислота	Сыворотка . . . . .	1,6—3,6	[26]
	Цельная кровь .	2,5—8,5	[27]
Креатин	Плазма . . . . .	0,0—0,8	[16]
Креатинин	Цельная кровь .	1,0—2,0	[16]
Глутамин	Плазма . . . . .	5,0—12,0	[16]
Мочевина	Цельная кровь .	11,0—48	[25]
Мочевая кислота	Плазма . . . . .	2,0—5,6	[16]
	Форменные элементы крови .	0,8—3,0	[16]
Ацетилхолин	Плазма . . . . .	0,30—4,8 $\mu$ г	[28]
Гистамин	Цельная кровь .	0,02—0,08	[29]
Эрготионеин	» » .	1,9—5,5	[16]
Нейтральный жир	Форменные элементы крови .	11—148	[16]
	Плазма . . . . .	24—260	[16]
Фосфолипиды	» . . . . .	110—220	[16]

Продолжение таблицы 7

Вещество	Источник	Пределы колебаний, мг%	Ссылка на литературу
Общий углерод липидов	Плазма . . . . .	218—1780	[30]
Общий фосфор липидов	» . . . . .	(0,7) 1,8—16,6	[30]
Общий азот липидов	» . . . . .	(1,7) 4,0—23,9	[30]
Аминоазот липидов	» . . . . .	(0,2) 0,5—8,2	[30]
Общий холестерин	» . . . . .	109—428	[30]
	» . . . . .	116 *—700	[31]
Лецитин	Сыворотка . . . . .	50—204	[16]
Кефалин	Цельная кровь . . . . .	31—118	[16]
	Плазма . . . . .	0—29,0	[32]

\* Метод Шёнгеймера — Сперри.

Повышенное содержание ацетилхолина наблюдалось у больных бронхиальной астмой [28].

Содержание гистамина у разных здоровых людей отличалось в 8 раз (в пределах от 1 до 8 мг%), причем повторные определения показали, что у одного и того же индивида колебания незначительны [29].

Содержание гистамина в крови при лейкемии [35, 36] колеблется от 2,1 до 706,2 мг%, и некоторые исследователи выражают сомнение относительно того, какие значения нужно считать нормальными. В тех случаях, когда у предположительно здорового человека находят необычно высокое содержание гистамина, имеется соблазн отбросить эти данные или, если это возможно, найти у него какой-либо дефект, который мог бы объяснить это исключение.

Интересно отметить, что межвидовые различия такого признака, как уровень гистамина крови, очень велики [37, 38]. На основании имеющихся данных можно предположить, что у каждого человека имеется тенденция к поддержанию специфического для него уровня гистамина в крови. Из этого, естественно, не следует, что содержание гистамина остается постоянным и не подвергается влиянию внешних факторов.

Что касается содержания липидов в крови, то имеющиеся доказательства большой изменчивости этого признака достаточно убедительны. Мэн и Джилди [39], изучая изменение содержания липидов в крови после всасывания у здоровых людей, проводили повторное определение у одних и тех же индивидов в течение различных сроков — от 3 месяцев до 4 лет. Для каждого из 4 исследованных мужчин и 6 женщин наблюдался определенный, характерный для них уровень содержания липидов. У одного из 4 мужчин постоянно был самый низкий минимум и самый низкий максимум содержания холестерина, липоидного фосфора и титруемых жирных кислот. Другой представитель группы мужчин имел наивысшие показатели для этих веществ. Одна из 6 женщин практически во всех случаях имела наиболее низкие минимальные и максимальные значения по сравнению с другими женщинами этой группы.

Сперри [40] на основании исследований по содержанию холестерина в крови пришел к выводу, что «пределы изменчивости у данного человека в течение длительного периода значительно меньше, чем различия между отдельными людьми».

Пэйдж и др. [41] нашли, что возрастные различия в пределах от 20 до 90 лет не оказывают определенного влияния ни на количество, ни на состав липидов плазмы. Из цитируемой работы следует, что хотя и имеется известная тенденция к коррелированным изменениям в содержании некоторых липидов, тем не менее такая корреляция проявляется далеко не всегда. Существуют определенные типы распределения, при которых у данного индивида могут быть высокие концентрации одного липида и относительно низкие — другого. Эти типы распределения без сомнения изменяются под влиянием внешних факторов и в особенности питания. Упомянутую работу мы еще обсудим в одном из следующих разделов.

#### Аминокислоты в крови

В табл. 8 приведены недавно полученные при помощи количественного микробиологического метода данные по содержанию аминокислот в плазме, взятой натощак

у 17 молодых мужчин [42]. Содержание десяти из этих аминокислот отличается у разных индивидов в среднем в 4 раза и более.

Таблица 8

Пределы колебаний содержания аминокислот  
в плазме крови [42]

Аминокислота	Пределы колебаний, мг/100 мл	Аминокислота	Пределы колебаний, мг/100 мл
Аланин . . . . .	2,4—7,6	Треонин . . . . .	0,9 — 3,6
Лизин . . . . .	2,3—5,8	Фенилаланин . . . . .	1,1 — 4,0
Валин . . . . .	2,5—4,2	Триптофан . . . . .	0,9 — 3,0
Цистеин-цистин . . . . .	1,8—5,0	Серин . . . . .	0,3 — 2,0
Глицин . . . . .	0,8—5,4	Тирозин . . . . .	0,9 — 2,4
Пролин . . . . .	1,5—5,7	Метионин . . . . .	0,25— 1,0
Лейцин . . . . .	1,0—5,2	Глутамин . . . . .	4,6 —10,6
Изолейцин . . . . .	1,2—4,2	Глутаминовая ки- слота . . . . .	0,0 — 1,3
Аргинин . . . . .	1,2—3,0	Аспарагиновая ки- слота . . . . .	0,0 — 1,2
Гистидин . . . . .	1,0—3,8		

Так как эти и некоторые другие подобные данные [43, 44] в ряде случаев основываются на результатах анализов единственной пробы от каждого индивида, из них нельзя делать вывод о существовании значительных различий между разными людьми. Можно было бы рассматривать наблюдаемые различия как результат случайных колебаний данного показателя у этих людей, но этому противоречит бесспорно установленный факт существования больших различий в содержании отдельных аминокислот в слюне и моче разных людей [45]. Эти результаты выявились из ранних исследований, проведенных на единичных пробах [46]. На основании имеющихся в нашем распоряжении доказательств представляется вероятным, что для каждого индивида характерно свое специфическое распределение содержания аминокислот в крови.



## Витамины в крови

В табл. 9 приведены пределы колебаний концентрации различных витаминов в крови человека [16, 47—49]. Возможно, что нам не следует забегать вперед и строить теории до получения экспериментальных данных, но, исходя из значительных колебаний, приведенных в табл. 9,

Таблица 9

Пределы колебаний содержания различных витаминов в крови человека

Витамины	Источник	Содержание в 100 мл крови	Ссылка на литературу
Витамин А (каротин)	Цельная кровь . . . . .	20—300 $\mu\text{г}$	[16]
Витамин А (каротинол)	То же . . . . .	9—17 »	[16]
Тиамин	» » . . . . .	4—11 »	[16]
		0,6—7,2 »	[47]
Рибофлавин	» » . . . . .	15—60 »	[16]
Никотиновая кислота	» » . . . . .	0,2—0,9 мг	[16]
Пантотеновая кислота	» » . . . . .	15—45 $\mu\text{г}$	[16]
Фолевая кислота (общая)	Плазма . . . . .	1,5—5,0 »	[16]
Витамин В <sub>12</sub>	Сыворотка . . . . .	0,008—0,042 »	[48]
Биотин	Цельная кровь . . . . .	0,8—1,7 »	[16]
Холин (свободный)	» » . . . . .	1,0—4,0 мг	[16]
Аскорбиновая кислота	» » . . . . .	0,2—0,7 »	[16]
Витамин D (по D <sub>2</sub> )	Плазма . . . . .	1,7—4,1 $\mu\text{г}$	[16]
Витамин E	» . . . . .	0,9—1,9 мг	[16]
		0,46—2,01 »	[49]

из данных о наследственной природе ферментных систем и тесной связи их со многими витаминами, а также из различий в составе крови по другим ее компонентам, нам представляется вероятным, что и в содержании витаминов имеются значительные различия и что типы распределения витаминов в крови каждого человека имеют отличительные особенности, точно так же как типы распределения других компонентов крови. Следует

отметить, что во многих случаях наблюдались и половые различия. К проблеме изменчивости содержания витаминов в крови мы еще вернемся в связи с обсуждением вопросов об индивидуальности в питании.

### Интерпретация данных по пределам колебаний состава нормальной крови

В табл. 5—9 представлены пределы колебаний в содержании многочисленных компонентов крови. При интерпретации этих данных необходимо учитывать многие факты. Прежде всего нельзя установить, действительно ли эти данные отражают различия между индивидами, так как изменчивость такого рода может иметь место и у отдельных индивидов, отражая суточные, месячные, сезонные и другие колебания [50].

При проведении повторных наблюдений на одном и том же человеке у каждого могут быть обнаружены некоторые колебания, и для индивида, у которого при единичном определении обнаружено высокое содержание какого-либо вещества, *средние значения* легко могут оказаться гораздо ниже, чем результат одного определения. Подобным же образом крайне низкое содержание вещества может быть найдено при однократном определении у индивида, у которого *средние значения* будут заметно выше. Учет этого обстоятельства заставляет считать, что пределы колебаний между отдельными людьми в действительности будут ниже приведенных. Другой фактор, действующий в том же направлении (вероятно, в меньшей степени), — это ошибки эксперимента и аппаратные ошибки. Если в измерения, результаты которых приведены в табл. 5—9, вкрались ошибки, то указанные в них пределы колебаний могут быть выше, чем они есть на самом деле.

Однако имеются также и факторы, действующие в противоположном направлении, а именно те, благодаря которым истинные пределы колебаний в адекватных популяциях оказываются больше приведенных.

Прежде всего приведенные данные часто основаны на наблюдениях над 50, 20, 10 или даже 5 и менее индивидами. Такое число исследуемых субъектов совершенно

недостаточно для характеристики большой популяции. Если, как мы это предполагаем, различия между отдельными индивидами широко распространены, то наблюдаемые пределы колебаний должны становиться больше с увеличением числа исследуемых: сравнительно небольшие, 2-кратные колебания, выявленные на 10 индивидах, легко могут превратиться в 5- или 10-кратные при обследовании 1000 индивидов. Другой фактор, благодаря которому действительные пределы колебаний могут быть выше приведенных, определяется тем, что эти пределы, указанные для одного только показателя, применимы лишь к 95% популяции; между тем было бы неправильно игнорировать, например, те 8 млн. жителей США, которые оказываются в крайних точках кривой распределения только по какому-либо одному признаку.

Третье обстоятельство заключается в том, что исследователи часто проявляют тенденцию отбрасывать как ошибочные те результаты, которые слишком отличаются от ожидаемых. Многие считают себя вправе отбросить результат одного анализа из 50, если он не укладывается в намечающиеся границы. Между тем, если наша гипотеза правильна, этот результат может быть и вполне правильным и потенциально значимым.

Показательный пример этого мы находим в уже цитированной статье Пэйджа и др. [30]. В этой работе подверглись обследованию 67 индивидов, которые считались нормальными и при обычном клиническом осмотре оказались здоровыми.

После окончания анализов было сделано следующее заключение: «Содержание общих липидов у субъекта 24 гораздо выше, чем у всех остальных; с большой долей вероятности можно предположить, что эта липемия вызвана какими-то неустановленными нарушениями в обмене. У субъекта 67 содержание общих липидов, напротив, гораздо ниже, чем у других. Считая оба эти случая аномалиями в отношении жирового обмена, мы исключили касающиеся их данные и в расчетах, и в графиках» [51].

Тщательный анализ всех данных, которые, к счастью, были приведены для каждого индивида полностью, по

казывает, что имеется большое число других индивидов, представляющих крайние варианты в отношении отдельных компонентов общей фракции липидов, точно так же как субъекты 24 и 67 представляют крайние варианты по общему содержанию липидов. Значительное число этих индивидов с равным правом может быть отнесено к группе «ненормальных». Если правильна наша общая гипотеза, то, вероятно, каждый из 67 индивидов этой группы попал бы рано или поздно в категорию «ненормальных», если бы у всех у них было проведено большое число различных (и притом многократных) определений. К сожалению, в обсуждаемой работе вовсе не брали повторных проб. Нет в ней и данных о том, какое влияние могли оказать изменения в характере диеты.

Вполне вероятно, что в некоторых случаях экспериментальные исследования прекращались только потому, что полученные данные обнаруживали слишком большой разброс или слишком расходились с тем, что ожидалось по «здравому смыслу». Автору лично известен один такой случай; данные, полученные при этом, даже не были представлены для опубликования.

Четвертый фактор, который заставляет предполагать, что пределы колебаний, указанные в приведенных таблицах, меньше реально существующих, — это неверие в существование какого-либо адекватного биохимического критерия для деления на «нормальных» и «ненормальных». Если принцип генетических градиентов правилен (а он, несомненно, правилен в некоторых случаях), то тогда «ненормальные» значения должны рассматриваться лишь как крайние случаи в непрерывном ряду вариантов. Широко распространено мнение, что *идеально здоровые* люди встречаются крайне редко, если только они вообще существуют. «Нормальным» если только они вообще существуют. «Нормальным» в медицинском смысле считается тот, у кого «ничего ненормального не обнаружено при обследовании», но это вовсе не предполагает, что каждый орган и ткань организма подвергались исследованию. Поэтому в группе «нормальных» (в медицинском смысле) людей всегда будут индивиды с дефектами, нарушениями и различного рода идиосинкразиями, а, следовательно, с точки

зрения прогресса народного здравоохранения было бы рациональнее исходить из тех границ изменчивости, которые свойственны всему населению в целом. Резкие аномалии могут требовать отдельного обсуждения, но они отличаются от других случаев, в которых отклонения не сразу бросаются в глаза, только по степени.

### Состав слюны

Известно, что слюна у разных людей очень сильно отличается как по своему составу, так и по своим свойствам. Способ получения слюны для анализа оказывает, однако, большое влияние на ее состав. Лабораторные наблюдения свидетельствуют о том, что даже внутри относительно маленькой группы индивидов находятся такие, у которых диастатическая активность выходит далеко за пределы средних значений. Замечательное доказательство индивидуальности слюны представляет опыт, показавший, что индивид способен воспринять вкус фенилтиокарбамида только в том случае, если последний будет растворен *в его собственной слюне* [52]; ни вода, ни слюна других индивидов не могут заменить в качестве растворителя собственную слюну данного индивида.

Достоверно установлено также, что у некоторых людей (обычно относительно большой процент), имеющих группу крови А, в слюне содержится антиген А, отсутствующий в слюне других людей. Считается, что это связано с различием типов антигенов, из которых часть появляется в слюне, а часть нет. Известно, что и группы крови, и способность выделять в слюне антиген передаются по наследству.

Дополнительные доказательства в пользу того, что слюна отличается по своему составу у разных людей и что эти различия не зависят от случайных колебаний, были получены в нашей лаборатории [53].

В табл. 10 приведены данные по содержанию мочевой кислоты и отдельных аминокислот, полученные при определении в *повторных* пробах слюны, взятых одним и тем же способом от 9 индивидов обоего пола.

Таблица 10

## Типы выделения аминокислот в слюне

Вещества	Пределы колебаний у разных людей, μг/мл	% людей, выделяющих эти вещества в обнару- жимых количествах
Мочевая кислота . . . . .	2,5—150	100
Аспарагиновая кислота . . . . .	0 —3,3	33
Глутаминовая кислота . . . . .	0 —20	89
Серин . . . . .	0 —12	44
Глицин . . . . .	0 —36	89
Аланин . . . . .	0 —29	89
Лизин . . . . .	0 —15	44

Слюна отличается у отдельных людей не только по своему аминокислотному составу, но также и по содержанию различных электролитов (табл. 11) [54—56].

Таблица 11

## Электролиты слюны

Элемент	Пределы колебаний	Среднее	Ссылка на литературу
Натрий . . . . .	16—78 мэкв/л	44	[54]
Калий . . . . .	8,8—28,6 »	20,4	[54]
Кальций . . . . .	4,0—8,3 »	6,5	[54]
Медь . . . . .	2—22 μг%		[55]
Медь . . . . .	10—47,5 »		[56]
Кобальт . . . . .	0—12,5 »		[56]

Различия в методе сбора слюны и в диете лиц, подвергавшихся обследованию, уменьшают, однако, значение этих данных для доказательства существования индивидуальной изменчивости.

### Состав желудочного сока

Известно, что содержание двух наиболее важных компонентов желудочного сока — пепсина и соляной кислоты — существенно изменяется от индивида к индивиду.

В обширных исследованиях Остерберга и др. [57], включающих свыше 5000 анализов, найдено, что около 80% индивидов имели «нормальные» значения для пепсина, определенного в желудочном соке после пробного завтрака (от 0 до 449 единиц). Около 20% давали значения выше «нормальных», большинство из них (18%) — от 500 до 999 единиц; 1% — от 1000 до 1999 единиц и 1% — выше 2000 единиц. Эти и другие пробы были взяты от индивидов без каких-либо признаков желудочных расстройств. Несмотря на то, что пределы колебаний необычайно велики (0—4300), они могли бы быть еще большими, если включить результаты анализов всего населения, среди которого будут и индивиды с нарушениями функции желудка.

При рассмотрении данных по концентрации пепсина в желудочном соке было сделано два наблюдения, заслуживающих внимания: 1) с возрастом имеется тенденция к уменьшению его количества [57]; 2) концентрации в различных пробах от одного и того же индивида могут значительно варьировать, и поэтому результаты, полученные при одном определении, мало надежны. Наибольшая изменчивость наблюдается у нервных и темпераментных индивидов [58].

Концентрация соляной кислоты в желудочном соке зависит частично от метода его получения, но нет сомнения в том, что здесь имеются и большие различия между разными индивидами. В группе из 96, «по-видимому, нормальных мужчин» Остерберг и др. [57] нашли, что ахилия имеет место в 5, 29 или 47% случаев в зависимости от того, был ли использован для определения сок после пробного завтрака, сок, полученный натощак, или сок, полученный после введения гистамина (1-я проба). У 63, по-видимому нормальных, женщин эти значения соответственно составляли 3, 61 и 43%.

В другом исследовании, в котором был использован сок после пробного завтрака [59], истинная ахилия была найдена примерно в 3% случаев у молодых мужчин; у мужчин же в возрасте от 60 до 69 лет частота истинной ахилии была значительно выше и составляла 23%. У молодых женщин были получены такие же значения, как у молодых мужчин, у женщин же в возрасте от 60 до 70 лет частота истинной ахилии составляла 26—28%. Вероятно, у старых людей при определении соляной кислоты в соке, взятом натощак или после введения гистамина, отсутствие соляной кислоты будет наблюдаться в еще большем проценте случаев.

В другой работе [60] здоровые индивиды разделились по концентрации соляной кислоты в желудочном соке следующим образом: около 12% — отсутствие кислотности, 15% — пониженная кислотность, 50% — нормальная кислотность и 23% — повышенная кислотность.

Хотя в отдельных пробах от некоторых индивидов содержание кислоты может изменяться (так же как и содержание пепсина), бесспорно, что у здоровых людей (т. е. у тех, у которых нет нарушений функции желудка) наблюдается огромная изменчивость в отношении выделения соляной кислоты. Это выделение с возрастом значительно снижается, но и взрослые люди резко отличаются друг от друга по этому показателю.

Было также установлено [54], что варьирует не только содержание свободной кислоты, но и минеральный состав желудочного сока. В 50 пробах «голодного» желудочного сока были найдены следующие концентрации электролитов:

Свободная кислотность . . . . .	0,0—66,0 (среднее 32) мэкв/л
Натрий . . . . .	18,7—69,5 (среднее 49) »
Калий . . . . .	6,4—16,6 (среднее 11,6) »
Кальций . . . . .	2,0— 4,8 (среднее 3,6) »

Все данные исследований по составу желудочного сока подтверждают предположение о том, что существует непрерывный ряд значений, ни одно из которых не может рассматриваться как «норма» в сравнении с другими членами ряда.



### Состав сока двенадцатиперстной кишки

Определение аминокислотного состава сока двенадцатиперстной кишки от 10 индивидов при помощи хроматографии на бумаге [61] показало, что этот состав у всех исследуемых различен, но относительно постоянен для данного индивида. У 56 больных с различными заболеваниями желчного пузыря и печени были проведены те же исследования и получены аналогичные результаты. Было показано, что для определенных заболеваний характерны специфические особенности аминокислотного состава сока двенадцатиперстной кишки.

### Состав молока

Исследований по установлению различий в химическом составе молока от отдельных животных одного и того же вида имеется пока мало. Хорошо известно, что среди сельскохозяйственных животных встречаются самки, на молоке которых их собственное и чужое потомство успешно растет и развивается, и самки, чье молоко дает худшие результаты. Принято считать, что это объясняется недостатком молока; доказательств того, что этот факт связан с качественной неполноценностью молока, имеется очень мало.

Среди женщин также имеются матери, успешно выкармливающие своих детей, и такие, которые не в состоянии этого сделать. Вызвано ли это обстоятельство каким-либо качественным дефектом молока — пока остается невыясненным.

Хорошо известно, что содержание белка в молоке различных видов отличается, причем его количество находится в обратной зависимости от периода развития детенышей. Содержание витаминов группы В также намного выше в молоке мелких, быстро развивающихся животных [63], нежели в женском или коровьем молоке. Очевидно, нет оснований сомневаться в том, что и сама способность к секреции молока и состав молока в значительной мере определяются наследственностью. Следовательно, можно ожидать, что состав молока у разных индивидов будет различным.

В опытах, проведенных в свое время в лаборатории автора, определялось содержание витаминов группы В в молоке отдельных женщин и в молоке разных коров [63]. По этому признаку колебания для каждого индивида (в разные дни) оказались больше различий между индивидами. Число анализов женского молока было недостаточным для каких-либо обоснованных выводов в этом направлении.

Более поздние исследования (проведенные, однако, на единичных пробах) [64] показали, что содержание витамина А и рибофлавина отличается в группе из 7—10 индивидов менее чем в 2 раза, содержание тиамина (9 индивидов) — в 4 раза и витамина С (10 индивидов) — почти в 10 раз (0,77—6,8 мг). В другой работе [65] сообщалось, что содержание фолиевой кислоты в женском молоке колеблется от 0,1 до 1,8 мг/л (т. е. в 18 раз), а витамина В<sub>12</sub> — от 0,1 до 1,5 мкг (в 15 раз).

В связи с отсутствием удовлетворительных сведений, доказывающих наличие существенных различий в составе молока у разных индивидов, обоснованные выводы в этом направлении могут быть сделаны лишь после проведения дальнейших исследований. Имеющиеся в нашем распоряжении данные подтверждают, что различия между индивидами по содержанию аскорбиновой и фолиевой кислот, а также витамина В<sub>12</sub> могут быть существенными и важными.

### Костная ткань

Вопрос о том, насколько сильно различается химический состав костной ткани у разных людей и у разных животных одного и того же вида, по-видимому, серьезно никогда не ставился.

В работе, посвященной анализу неорганических веществ ребер 10 индивидов [66], было найдено, что содержание кальция менялось от 24,12 до 26,9%; фосфора — от 10,75 до 12,11% и карбонатов (в расчете на двуокись углерода) — от 2,81 до 3,95%. По-видимому, приведенные данные отражают именно различия между индивидами, так как неорганический состав костной ткани, вероятно, относительно стабилен и не подвержен

кратковременным колебаниям у одного и того же индивида.

Вопрос о том, не достигает ли изменчивость состава костной ткани еще большего размаха и не является ли состав этой ткани у одного и того же индивида достаточно стабильным для того, чтобы можно было говорить об индивидуальных различиях, весьма важен для понимания такого явления, как неполное окостенение (хрупкость костей), и связанных с ним наследственных дефектов костей.

Уже давно известно, что у некоторых людей переломы костей случаются исключительно часто. Иногда это происходит еще в эмбриональный период, иногда проявляется в детском возрасте или еще позднее. В наиболее тяжелых случаях наступает ранняя смерть; в менее тяжелых — человек выживает, но в детстве у таких людей часто случаются переломы костей. Это состояние часто связано с голубизной склеры и менее часто — с глухотой, которая может появиться позже. Найдено, что страдающие этой болезнью люди плохо усваивают кальций, фосфат и магний [67], но, насколько нам известно, не было проведено сравнительных исследований по определению химического состава костной ткани у индивидов, страдающих от неполного окостенения, и у здоровых людей.

Поскольку уже давно известно, что эти явления наследственны, можно предполагать, что они связаны с определенными нарушениями минерального обмена. Так как тяжесть заболевания варьирует в очень большой степени, то возникает вопрос, не существует ли ряда постепенных переходов между химическим составом костной ткани у субъектов с тяжелой формой неполного окостенения, с одной стороны, и людей, способных, например, падать с относительно большой высоты столь удачно, что их кости не дают даже «нормального» числа переломов, — с другой.

Вполне вероятно, что широкое изучение химического состава костей у отдельных индивидов, равно как и изучение связанных с этим составом явлений, может дать очень ценные сведения не только в отношении переломов и их лечения, но и в отношении минерального

обмена организма. Такие исследования ни в коем случае не должны исключать «нормальных» индивидов, так как у индивидов, которые представляются нам «нормальными», часто наблюдается затрудненное сращивание костей при переломах. Очень любопытен, хотя он и осложняет картину, тот факт, что у некоторых людей с повышенной хрупкостью костей переломы срастаются необычайно легко и быстро.

Макк [68] провела большое и очень тщательное исследование по изменчивости состава костной ткани и любезно предоставила нам свои данные до их опубликования. У большого числа (10 200) людей различного возраста при помощи разработанного ею и ее сотрудниками метода исследовалась плотность скелета [69]. Эти определения основывались на микрофотометрии рентгенограмм пяточной кости.

У взрослых людей в возрасте от 20 до 39 лет количество фосфорнокислых солей при расчете на  $1 \text{ см}^3$  костной ткани составляло от 0,30 до 1,72 г (в среднем 0,77 г) у мужчин и от 0,39 до 1,34 г (в среднем 0,71 г) у женщин. Предельные значения для мужчин отличались в 5,7 раза, для женщин — в 3,4 раза [68]. Эти данные противоречат представлению, согласно которому кости у людей одного и того же возраста имеют примерно одинаковый состав. Плотность костной ткани изменяется под влиянием внешних условий, особенно питания, но приведенные выше данные заставляют предполагать, что у некоторых индивидов в силу наследственных особенностей их минерального обмена эта плотность бывает выше, чем у других.

Интересен, а возможно, и очень важен факт, обнаруженный при исследовании костей 33 индивидов на содержание бора. Оказалось, что это содержание колеблется у них от 1,6 до 13,8 мг% (по весу) [70].

### Кожа

В исследовании, посвященном водорастворимым витаминам кожи человека [71], у 15 индивидов были найдены относительно небольшие (менее чем в 2 раза) различия в содержании витамина  $B_{12}$ , фолиевой кислоты и

биотина; примерно 2-кратные различия в содержании рибофлавина, ниацина и тиамина; 4-кратные различия в содержании аскорбиновой кислоты и более чем 5-кратные — в содержании пантотеновой кислоты. В другой работе [72] было обнаружено, что содержание общего холина в нормальной коже у 4 индивидов колеблется в пределах от 127 до 1200  $\mu\text{г}/\text{г}$ . Колебания в содержании свободного холина у тех же индивидов были относительно малы.

### Волосы

В исследовании по минеральному составу волос человека (изучались волосы разного цвета) было найдено, что содержание железа у 15 выбранных индивидов колеблется от 1,79 до 10,8  $\text{мг}\%$  [73]. Рыжие волосы имели наибольшее содержание железа; один образец черных волос содержал 4,95  $\text{мг}\%$  железа, в то время как в другом образце имелось всего 1,92  $\text{мг}\%$ .

Содержание меди в черных волосах колебалось в двух образцах от 2,17 до 5,15  $\text{мг}\%$ . Общее содержание золы в волосах различных индивидов различалось не менее чем вдвое (в среднем 0,455% для седых волос и 0,943% для одного из образцов рыжих волос). Когда волосы седеют, количество золы в них снижается. Это указывает на связанные с возрастом изменения в минеральном обмене, которые могут либо ограничиваться определенным участком тела, либо распространяться по всему организму.

### Содержание кальция в пупочном канатике

Исследования по влиянию витамина D, вводимого в организм матери в период беременности, на содержание кальция в пупочном канатике плода совершенно неожиданно дополнили наши сведения по индивидуальной изменчивости. Результаты анализов 51 канатика от женщин, не получавших дополнительных количеств витамина D в период беременности, показали, что содержание кальция колеблется от 0,077 до 0,178 г на 100 г сухого веса ткани. Эти колебания (более чем в 2 раза) свидетельствуют о том, что значительные различия между индивидами не являются результатом случайных

отклонений или экспериментальной ошибки. Однако еще более резкие различия были обнаружены среди женщин, получавших витамин D. Содержание кальция в этой группе иногда заметно повышалось, и значения у отдельных индивидов отличались более чем в 4 раза (0,091—0,375 г на 100 г сухого веса).

### Различные наблюдения по изменчивости химического состава

В серии анализов тканей от отдельных кроликов, кошек и морских свинок [75] было найдено, что содержание фосфокреатина в печени и других тканях варьирует от животного к животному в очень широких пределах; в некоторых случаях полученные значения отличались в 100 раз и даже более.

Содержание меди в сперме 10 мужчин колебалось от 6 до 24  $\mu\text{г}\%$  [55]. Содержание ДНК в сперматозоидах 13 мужчин, способных к оплодотворению, колебалось от 1,18 до 1,30 условных единиц, а у 6 индивидов из 18, которых подозревали в неспособности к оплодотворению, соответствующие значения были ниже единицы (0,76—0,98). Повторные анализы у индивидов, способных к оплодотворению, дали близко совпадающие результаты [76]. По-видимому, нельзя говорить о каком-то «нормальном» составе сперматозоидов, обеспечивающем их способность к оплодотворению; очевидно, это нельзя выявить обычными методами исследования.

Анализ 4 образцов печени, полученных при аутопсии, показал следующие колебания [77]: натрий — 121—266  $\text{мг}\%$ , железо — 1,0—32,5  $\text{мг}\%$  и медь — 0,17—0,78  $\text{мг}\%$ . Для трех образцов селезенки колебания в содержании железа и цинка составляли соответственно 3,4—72,1  $\text{мг}\%$  и 1,51—5,29  $\text{мг}\%$ .

### ЛИТЕРАТУРА

1. Berry H. K., Cain L., Rogers L. L., Univ. Texas Publ., 5109, 150—156 (1951).
2. Schloerb P. R., Friis-Hansen B. J., Edelman I. S., Solomon A. K., Moore F. D., J. Clin. Invest., 29, 1296—1310 (1950).

3. Deane N., *J. Clin. Invest.*, 30, 1469—1470 (1951).
4. Lattes L., *Individuality of the Blood*, Oxford University Press, London, 1932.
5. Wiener A. S., *Blood Groups and Transfusion*, C. C. Thomas, Springfield, Ill., and Baltimore, 3rd ed., 1943.
6. Boyd W. C., *Genetics and the Races of Man*, Little Brown & Co., Boston, 1950.
7. Race R. R., Sanger R., *Blood Groups in Man*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2nd ed., 1954.
8. Aird I., Bentall H. H., Fraser-Roberts J. A., *Brit. Med. J.*, 1, 799—801 (1953).
9. Aird I., Bentall H. H., Mehigan J. A., Fraser-Roberts J. A., *Brit. Med. J.*, 2, 315 (1954).
10. Pike L. A., Dickins A. M., *Brit. Med. J.*, 2, 321—323 (1954).
11. McConnell R. B., Clarke C. A., Downton F., *Brit. Med. J.*, 2, 323—325 (1954).
12. Hill R. M., Trevorrow V., *J. Phys. Chem.*, 46, 1125 (1942).
13. Hallman N., Kauhtio J., Louhivuori A., Uroma E., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 4, 89—97 (1952).
14. Young E. G., Webber R. V., *Can. J. Med. Sci.*, 31, 45—63 (1953).
15. Bernfeld P., Donahue V. M., Homburger F., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 83, 429—434 (1953).
16. Albritton E. C., ed., *Standard Values in Blood*, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1952.
17. Lahey M. E., Gubler C. J., Cartwright G. E., Wintrobe M. M., *J. Clin. Invest.*, 32, 322—328 (1953).
18. Kerr S. E., *J. Biol. Chem.*, 117, 227—235 (1937).
19. Tucker R. G., Keys A., *J. Clin. Invest.*, 30, 869—873 (1951).
20. Kydd D. M., Man E. B., Peters J. P., *J. Clin. Invest.*, 29, 1033—1040 (1950).
21. Barker S. B., Humphrey M. J., *J. Clin. Endocrinol.*, 10, 1136—1141 (1950).
22. Danowski T. S., Hedenburg Sh., Greenman J. H., *J. Clin. Endocrinol.*, 9, 768—773 (1949).
23. Cartwright G. E., «Copper Metabolism in Human Subjects», см. William D. McElroy and Bentley Glass, eds., *Copper Metabolism*, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1950, pp. 274—314.
24. Heath C. W., et al., *What People Are*, Harvard University Press, Cambridge, 1946.

25. Sunderman F. W., Boerner F., Normal Values in Clinical Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1949.
26. Saltzman A., Caraway W. T., Beck I. A., Metabolism, Clinical and Experimental, 3, 11—15 (1954).
27. Fishman W. H., Smith M., Thompson D. B., Bonner C. D., Kasdon S. C., Homburger F., J. Clin. Invest., 30, 685 (1951).
28. Scudamore H. H., Vorhaus L. J., II., Kark R. M., J. Lab. Clin. Med., 37, 860—866 (1951).
29. Haworth E., Macdonald A. D., J. Hyg., 37, 234—242 (1937).
30. Page I. H., Kirk E., Lewis W. H., Jr., Thompson W. R., Van Slyke D. D., J. Biol. Chem., 111, 613—639 (1935).
31. Fliegelman M. T., Wilkinson Ch. F., Jr., Hand E. A., Arch. Dermatol. and Syphilol., 58, 409—429 (1948).
32. Petersen V. P., Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2, 44—47 (1950).
33. Aleksintseva E. S., J. Physiol. U. S. S. R., 27, 132—138 (1939).
34. Bondy Ph. K., J. Clin. Invest., 31, 231—237 (1952).
35. Valentine W. N., Pearce M. L., Lawrence J. S., Blood, 5, 623—647 (1950).
36. Eckert D., Tötterman G., Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2, 58—61 (1950).
37. Ehrich W. E., Science, 118, 603 (1953).
38. Code Ch. F., Physiol. Revs., 32, 47—65 (1952).
39. Man E. B., Gildea E. F., J. Biol. Chem., 119, 769—780 (1937).
40. Sperry W. M., J. Biol. Chem., 117, 394 (1937).
41. Page I. H., Kirk E., Lewis W. H., Jr., Thompson W. R., Van Slyke D. D., J. Biol. Chem., 111, 638 (1935).
42. Harper H. A., Hutchin M. E., Kimmel J. R., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 80, 768—771 (1952).
43. Hofstatter L., Ackermann Ph. G., Kountz W. B., J. Lab. Clin. Med., 36, 259—265 (1950).
44. Astrup P., Munkvad I., Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2, 133—137 (1950).
45. Berry H. K., Cain L., Univ. Texas Publ., 5109, 71 (1951).
46. Woodson H. W., Hier S. W., Solomon J. D., Bergeim O., J. Biol. Chem., 172, 613—618 (1948).
47. Kirk E., Chieffi M., J. Nutrition, 38, 353—360 (1949).
48. Rosenthal H. L., Sarett H. P., J. Biol. Chem., 199, 442—442 (1952).



49. Joshi P. N., Desai R. G., *Indian J. Med. Research*, 40, 277—287 (1952).
50. Josephson B., Dahlberg G., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 4, 216—236 (1952).
51. Page I. H., Kirk E., Lewis W. H., Jr., Tompson W. R., Van Slyke D. D., *J. Biol. Chem.*, 111, 619—620 (1935).
52. Cohen J., Ogdon D. P., *Science*, 110, 532—533 (1949).
53. Berry H. K., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 157—164 (1951).
54. Bernstein R. E., *J. Lab. Clin. Med.*, 40, 707—717 (1952).
55. Munch-Petersen S., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2, 335—336 (1950).
56. Dreizen S., Spies H. A., Jr., Spies T. D., *J. Dental Research*, 31, 137—142 (1952).
57. Osterberg A. E., Vanzant F. R., Alvarez W. C., Rivers A. B., *Am. J. Digestive Diseases*, 3, 35—41 (1936).
58. Alvarez W. C., Vanzant F. R., Osterberg A. E., *Am. J. Digestive Diseases*, 3, 162—164 (1936).
59. Vanzant F. R., Alvarez W. C., Eusterman G. B., Dunn H. L., Berkson J., *Arch. Internal Med.*, 49, 345—359 (1932).
60. Lerman J., Pierce F. D., Brogan A. J., *J. Clin. Invest.*, 11, 155—165 (1932).
61. Rissel E., Wewalka F., *Klin. Wochschr.*, 30, 1065—1069 (1952).
62. Rissel E., Wewalka F., *Klin. Wochschr.*, 30, 1069—1073 (1952).
63. Williams R. J., Cheldelin V. H., Mitchell H. K., *Univ. Texas Publ.*, 4237, 97—104 (1942).
64. Randoïn L., Perroteau A., *Lait*, 30, 622—629 (1950).
65. Collins R. A., Harper A. E., Schreiber M., Elvehjem C. A., *J. Nutrition*, 43, 313—321 (1951).
66. Follis R. H., Jr., *J. Biol. Chem.*, 194, 223—226 (1952).
67. Hansen A. E., *Am. J. Diseases Children*, 50, 132—157 (1935).
68. Mack P. B. (личное сообщение).
69. Mack P. B., Brown W. N., Jr., Trapp H. D., *Am. J. Roentgenol. Radium Therapy*, 61, 808—825 (1949).
70. Alexander G. A., Nusbaum R. E., MacDonald N. S., *J. Biol. Chem.*, 192, 489—496 (1951).
71. Lee T. H., Lerner A. B., Halberg R. J., *J. Investigative Dermatol.*, 20, 19—26 (1953).

- 
72. Ottenstein B., Boncoddò N., Walker A., Thurmon F. M., J. Investigative Dermatol., 19, 105—108 (1952).
  73. Dutcher T. F., Rothman S., J. Investigative Dermatol., 17, 65—68 (1951).
  74. Levy M., Sapir M., Walter P., Vellay P., Mignon S., Bull. soc. chim. biol., 33, 170—173 (1951).
  75. Ennor A. H., Rosenberg H., Biochem. J., 51, 606—610 (1952).
  76. Leuchtenberger C., Schrader F., Weir D. R., Gentile D. P., Chromosoma, 6, 61—78 (1953).
  77. Widdowson E. M., McCance R. A., Spray C. M., Clin. Sci., 10, 113—125 (1951).

## Глава V

### *Индивидуальные различия, затрагивающие ферментные системы*

На основании уже развитой гипотезы можно предположить, что в органах и тканях каждого индивида существует свое, более или менее определенное распределение ферментов. Это не значит, что у разных индивидов имеются разные наборы ферментов, т. е. что их ферментное оснащение различается качественно, но активность отдельных ферментов и ферментных систем по генетическим причинам должна меняться от индивида к индивиду.

Для получения исчерпывающих доказательств существования этой изменчивости и ее значения необходимо иметь большое число данных, характеризующих активность ферментных систем различных индивидов, включая и данные, полученные на материале повторных биопсий, а также при аутопсиях. Большая часть доступных в настоящее время сведений относится к ферментному составу крови.

#### **Щелочная фосфатаза крови**

Кларк и Бек [1] обследовали свыше 600 детей и взрослых в возрасте до 27 лет и установили, что содержание щелочной фосфатазы в крови каждого индивида постоянно и имеет тенденцию оставаться на одном и том же уровне в течение ряда лет.

Авторы пришли к выводу, что «вообще говоря, одна проверка в год достаточна для установления уровня активности щелочной фосфатазы ребенка». Из данных, приведенных для более чем 600 субъектов, видно, что содержание фермента колеблется от 1,29 до 14,00 единиц.

Существуют некоторые различия в возрастных изменениях активности фермента, связанные с полом и наиболее отчетливо выраженные в период от 10 до 14 лет. Однако большие индивидуальные различия в активности наблюдаются и у мальчиков, и у девочек.

Ряд других исследований также подтверждает тот факт, что в активности щелочной фосфатазы существует большая индивидуальная изменчивость [2—4].

При определенных патологических состояниях — болезни Пэджета, гиперпаратиреозе, желтухе, вызванной закупоркой желчных протоков, — активность щелочной фосфатазы может превышать средние нормальные значения в 10—50 раз [2].

У здоровых индивидов на содержание щелочной фосфатазы не оказывает значительного влияния 18-часовое голодание, диета с высоким содержанием белка и потребление большого количества жира в течение 40 час. При рахите активность фермента очень высока и медленно, но определенно спадает при диетотерапии.

Мы не будем входить в детали вопроса о присутствии в крови различных фосфатаз или об их происхождении. С точки зрения нашей основной темы вывод ясен: в содержании щелочной фосфатазы в крови существует большая индивидуальная изменчивость. Приведенные выше наблюдения с очевидностью показывают, что эта изменчивость оказывает значительное влияние на обмен и восприимчивость к болезням.

### Кислая фосфатаза крови

Гутман и Гутман [2] при исследовании 10 здоровых взрослых людей нашли, что содержание кислой фосфатазы в крови колеблется от 0,6 до 2,0 единиц. При определенных заболеваниях это значение повышается; в случае прогрессирующей болезни Пэджета оно доходило до 5,0 единицы. В этой работе для определения активности фермента в качестве субстрата использовали монофенилфосфат.

Используя в качестве субстрата аденозинфосфат при рН 4,8, Мейстер [6] на 24 индивидах нашел пределы колебаний 0,2—0,66 единицы. Эти единицы, естественно,

отличались от единиц, служивших для измерения активности в работе, цитированной выше.

В третьем исследовании, в котором в качестве субстрата использовался  $\beta$ -глицерофосфат натрия, Туба и др. [3] установили, что весной и осенью содержание кислой фосфатазы у взрослых колеблется в пределах от 0,0 до 1,2 единицы. Для детей — как мальчиков, так и девочек — пределы колебаний составляли 0,0—1,6 единицы. На различиях между индивидами внимание не фиксировалось.

Кислая фосфатаза широко распространена в тканях. Предстательная железа необыкновенно богата этим ферментом [7], и его активность играет роль в физиологии пола. Мужчины выделяют в моче в 3,5 раза больше кислой фосфатазы, чем женщины [8]. Содержание кислой фосфатазы в предстательной железе, рассчитанное на единицу веса, отличается у отдельных здоровых мужчин по крайней мере в 4 раза.

### Аргиназа крови

Содержание аргиназы в крови изучалось у достаточного числа индивидов и в достаточно большом количестве проб. Эти исследования показали, что активность данного фермента в эритроцитах широко варьирует от индивида к индивиду, но, как на это указывают Кларк и Бекк [9], «замечательно постоянна для данного индивида». В группе нормальных детей численностью около 200 пределы колебаний составляли 2,0—8,4 единицы на 100 мл крови. В группе, насчитывавшей 81 ребенка, определения были проведены дважды, на протяжении двух следующих друг за другом лет. При этом оказалось, что ребенок, имевший наиболее низкое значение в первый год (2,5 единицы), имел наименьшее значение (2,0) и на второй год. У ребенка с максимальным значением (7,1) в первый год определения высокое значение сохранялось и на второй год (7,6). У отдельных детей наблюдались значительные колебания между первым и вторым годом. Наибольший размах они имели у ребенка, у которого в первый год активность составляла 3,0, а во второй — 6,5 единицы. Однако в боль-

шинстве случаев различия между первым и вторым определениями не превышали 0,5 единицы.

В содержании этого фермента имеются достоверные, правда небольшие (порядка 10—20%), половые различия, которые проявляются даже до наступления половой зрелости. У женщин содержание аргиназы обычно выше. Количество фермента у взрослых существенно не отличается от его содержания у детей. При беременности не происходит значительных изменений в активности фермента. Что касается содержания этого фермента у стариков, то, насколько нам известно, на этот счет нет специальных исследований.

### Холинэстераза крови

Савицкий и др. [10] показали, что активность холинэстеразы у 15 здоровых индивидов колебалась в форменных элементах крови от 7,25 до 10,34 единицы на 1 мл и в плазме — от 1,5 до 5,0 единицы на 1 мл, но для каждого данного индивида активность фермента была относительно постоянна.

Относительное постоянство активности холинэстеразы у каждого данного индивида и существование различий между индивидами подтверждается и другими исследователями [11]. У женщин изменчивость больше, чем у мужчин, хотя значительных половых различий в самом содержании холинэстеразы не обнаружено. Возраст, по-видимому, не является важным фактором. Логично предположить, что наблюдаемая изменчивость является отражением генетических различий.

В сыворотке крови 25 здоровых людей Холл и Люкас [12] обнаружили колебания в активности холинэстеразы в пределах от 2,7 до 7,24 единицы. Различия между отдельными пробами, взятыми у одного и того же индивида, были незначительны [13]. Те же авторы нашли подобные же индивидуальные различия и у других видов животных — у лошадей, собак, морских свинок, кошек, кроликов и цыплят. Межвидовые различия проявляются также четко: пределы колебаний в активности холинэстеразы для кошек составляют, например, 1,84—2,80, а для кроликов — 0,35—0,70 единицы.

Позднее Манн и др. [14] нашли более чем 3-кратные различия в активности сывороточной холинэстеразы у здоровых людей и практически 10-кратные — у больных, страдающих циррозом печени. При вирусных гепатитах активность холинэстеразы понижается; в период выздоровления происходит увеличение активности фермента. Де ла Уэрга и др. [15], используя колориметрический метод определения, нашли у 132 здоровых индивидов колебания активности холинэстеразы в пределах 130,0—310,0  $\mu\text{моль/мл}$  в 1 час. Серийные определения у 20 здоровых людей в течение 1 месяца не обнаружили каких-либо существенных изменений в активности холинэстеразы.

Суммируя имеющиеся данные, можно, по-видимому, сказать, что активность этого фермента в крови различных индивидов в большой мере определяется наследственностью и что уровень активности имеет физиологическое значение.

### Сывороточная амилаза

Найдено, что активность этого фермента у «здоровых нормальных» людей колебалась от 40 до 179 единиц на 100 *мл* сыворотки [16]. У «нормальных» по этому признаку госпитализированных больных содержание фермента колебалось от 10 до 500 единиц на 100 *мл*. Считая, что у данного индивида активность фермента постоянна, Сомоги указал, что «если известен уровень активности в сыворотке для данного человека, то даже незначительные изменения в активности имеют значение, так как у каждого здорового человека содержание диастазы в крови поддерживается на постоянном уровне».

Аналитики, использующие йодометрический метод определения, считают нормальными пределы колебаний от 0 до 320 единиц. В группе из 23 индивидов активность амилазы колебалась от 80 до 1070 единиц. Пять из этих индивидов были признаны нормальными и один из них занимал пограничное положение. У двух больных с острым панкреатитом были найдены значения 1600 и 3200 единиц [17].

Уровень активности фермента практически не изменяется с детства до взрослого состояния; по-видимому, здесь не имеется и половых различий и на уровень активности фермента не оказывают влияния количество или характер пищи, голодание, диурез, дегидратация, физические упражнения или сон. Амилаза, таким образом, представляет еще один пример фермента, для которого различия между индивидами очень велики (до 50-кратных, если учитывать не только здоровых, но и больных людей), а колебания в организме данного индивида незначительны. Так как высокий уровень активности амилазы связан с нарушениями функций поджелудочной железы [18], естественно предположить, что наблюдаемые различия имеют функциональное значение.

### Каталаза плазмы

Активность каталазы плазмы у отдельных индивидов изучалась в очень ограниченном числе работ. Для 50 взрослых людей были найдены пределы колебаний 4,2—9,5 на 1 мл плазмы [19]. У одного здорового индивида исследовали активность фермента в течение 5 дней, причем были получены следующие значения: 9,5; 8,5; 9,5; 7,0; 9,5. Для окончательного вывода о наличии значительной индивидуальной изменчивости необходимы дополнительные исследования. Имеющиеся немногочисленные данные свидетельствуют в пользу существования такой изменчивости. При различных анемиях активность фермента может достигать 50 единиц и более. У одного больного с неясным диагнозом активность составляла 42 единицы. Представляется весьма вероятным, что «нормальные» различия имеют физиологическое значение.

### Сывороточная фенолсульфатаза

Активность этого фермента в сыворотке 24 разных индивидов варьировала от 0,3 до 15,5 единицы на 1 мл [20]. Постоянство значений для отдельных индивидов не исследовалось. Отмеченным выше большим колебаниям соответствуют большие колебания в выделении фермента с мочой: от 0,9 до 19,7 единицы на 1 мл.



### Сывороточная липаза

Об активности липазы судили по количеству 0,05 н. NaOH, требующегося для нейтрализации жирных кислот, освобождающихся при определенных условиях под действием 1 мл сыворотки [18]. Количество это колебалось от 0,0 до 1,5 мл.

Так как уже 0,05 мл 0,05 н. раствора NaOH легко могут быть определены, то очевидно, что полученные данные означают различия порядка 30-кратных, а это совпадает с приведенными ранее большими индивидуальными колебаниями в содержании липидов крови.

Видимо, из-за отсутствия интереса к этой проблеме не было проведено исследований для выяснения постоянства уровня липазы в крови отдельных индивидов.

### Пептидазы эритроцитов человека

Используя в качестве субстратов 4 различных пептида, Адамс и др. [21] нашли следующие пределы колебаний активности (протеолитический коэффициент  $\times 10^4$ ) для 10 здоровых индивидов:

Субстраты	Пределы колебаний
Глицил-L-пролин . . .	13—23
L-Лейцинамид . . . .	2—12
Глицилглицин . . . .	2—12
Триглицин . . . . .	6—19

Эти различия, как мы видим, в среднем выше 4-кратных. Постоянство активности пептидаз в эритроцитах отдельных индивидов не проверялось.

### Альдолаза крови

Активность альдолазы сыворотки человека была исследована у 68 здоровых людей, причем найденные предельные значения отличались в 2 раза и более. Если учитывались также и больные индивиды, то различия достигли 10-кратных [22]. Специального внимания на постоянство значений у отдельных индивидов не обра-

шалось. Активность фермента в тканях лабораторных крыс различалась у отдельных животных в среднем менее чем в 2 раза.

### Дегидропептидаза

Мейстер и Гринштейн [23] в 22 образцах нормальной сыворотки нашли, что среднее значение активности фермента составляет  $3,59 \pm 0,84$  единицы на 1 мл. Олбриттон с сотрудниками [24] рассчитали, что нормальные пределы колебаний составляют 191—527 единиц на 100 мл. Вопрос о постоянстве значений для отдельных индивидов не изучался.

### Конъюгаза витамина B<sub>6</sub>

Вольфф и его сотрудники [25] нашли, что предельные значения активности этого фермента в плазме (в неуказанном числе нормальных случаев) различаются более чем в 3 раза. От 0,5 до 1,5  $\mu\text{г}$  фолевой кислоты на 1 мл плазмы освобождалось при определенных условиях за 90 мин. У больных с нарушениями сердечной деятельности соответствующие значения составляли 0,2—0,7  $\mu\text{г}$ .

### $\beta$ -Глюкуронидаза крови

Активность  $\beta$ -глюкуронидазы в крови человека изучали Фишман и его сотрудники [26]. У 230 здоровых людей активность колебалась в пределах от 41 до 1285 единиц на 100 мл сыворотки. У больных людей минимальные значения были выше, а максимальные достигали 2340 единиц.

Уровень активности  $\beta$ -глюкуронидазы у нормальных здоровых индивидов довольно постоянен. Наблюдались различия в обмене глюкуроновой кислоты, без сомнения каким-то путем связанные с активностью фермента в крови.

У мышей отмечены большие различия в содержании глюкуронидазы тканей между отдельными линиями, вероятно зависящие от генотипа. Фишман [27] нашел, что в печени самцов мышей швейцарской линии активность

$\beta$ -глюкуронидазы примерно в 12 раз выше, чем в печени мышей линии СЗН. Коэн и Биттнер [28] обнаружили у 13 линий мышей колебания от 4 единиц на 1 мг азота ткани для мышей линии СЗН до 125 единиц на 1 мг азота ткани у мышей линии АХ. Эта 30-кратная разница между разными линиями мышей заставляет предположить, что и при исследовании какой-либо группы людей должны обнаружиться существенные генетические различия между индивидами в активности  $\beta$ -глюкуронидазы их тканей.

### Ферменты пищеварительных соков

В предыдущих главах были приведены некоторые данные о широкой изменчивости пепсина в пробах желудочного сока у различных индивидов. О содержании ферментов в других пищеварительных соках имеются только ограниченные сведения. По данным Беркмана [29], содержание энтерокиназы в кишечном соке маленьких детей изменяется от 130 до 670 единиц на 1 мл, а фосфатазы — от 4 до 83 единиц. Этот автор, подобно многим другим, не интересовался специально индивидуальными колебаниями, а стремился к установлению нормы. По-видимому, желудочный сок (см. стр. 84) не является уникальным в отношении резких колебаний активности содержащихся в нем ферментов.

### ФЕРМЕНТЫ В ТКАНЯХ

По вполне понятным причинам данные по содержанию ферментов и изменению их активности в тканях людей очень ограничены. Некоторые сведения по этому вопросу, имеющиеся в нашем распоряжении, получены как в клинике, так и в экспериментах на животных.

#### Активность аргиназы в коже

Ранее уже отмечалось, что активность аргиназы в форменных элементах крови человека варьирует у отдельных индивидов, изменяясь более чем в 4 раза, и остается постоянной для данного индивида. Опреде-

ление активности аргиназы кожи от 8 индивидов (кусочки кожи взяты при операциях удаления молочной железы) обнаружило колебания от 202 до 562 единиц. Пределы колебаний были бы, разумеется, шире, если бы число исследованных индивидов было больше. Было бы интересно выяснить, имеется ли параллелизм между изменениями концентраций фермента в крови и в коже, но таких исследований пока не проведено.

### Активность карбоангидразы аортальной стенки у человека

Свежие кусочки аорты человека, полученные при аутопсии, освобождали от крови и прилежащей клетчатки и анализировали манометрически на активность карбоангидразы. На 12 пробах от 7 мужчин и 5 женщин найдены почти 9-кратные различия (0,12—1,05 единицы) [31]. Эти данные представляют интерес в том отношении, что карбоангидраза содержит цинк, а содержание цинка в плазме крови и селезенке колеблется в очень широких пределах (см. стр. 71 и 91).

### Активность аденозинтрифосфатазы в сосудистой системе

Карр и его сотрудники [32] нашли, что аденозинтрифосфатазная активность в стенках артерий собак сильно варьирует (табл. 12).

Таблица 12

Аденозинтрифосфатаза в стенках артерий собаки

Источник ткани	Число животных	Пределы колебаний	Максимум/минимум
Аорта . . . . .	21	7 — 16,5	2,3
Сонная артерия . . . . .	21	1,5— 8,5	5,7
Венечная артерия . . . . .	32	1,0— 8,1	8,1
Почечная артерия . . . . .	19	2 — 7,7	3,8
Бедренная артерия . . . . .	20	1 — 7,3	7,3

Необходимо отметить, что эти пределы могли бы быть и шире, если бы число исследованных животных было больше. Интересно, что в ткани вен аденозинтрифосфатазная активность отсутствует. Нужно также указать, что для изучения изменчивости собаки, имеющиеся в распоряжении лабораторий, более пригодны, чем инбредные крысы, так как они обычно имеют смешанное происхождение.

### Ферменты, участвующие в использовании D-фенилаланина

Альбанезе и его сотрудники [33] провели серию исследований по изучению использования D-аминокислот в организме человека. В исследованиях по использованию D-фенилаланина индивидуальные различия проявились в такой сильной степени, что они заслуживают специального внимания. Изменчивость наблюдалась в процессе всего исследования, но для D-фенилаланина индивидуальные различия были необычайно велики, а значения для данного индивида отличались относительным постоянством, как это видно из табл. 13. Одним из четырех исследованных был ребенок, и определения у него проводили только один раз.

Таблица 13

Использование D-фенилаланина

Пол	Вес, кг	Число определений	Процент использования
♀	60	3	90,1; 93,9; 98,8
♂	6	1	60,9
♀	60	2	34,4; 28,0
♂	70	3	7,5; 1,2; 1,6

Пока еще не ясно, какой фермент или ферменты обуславливают наблюдаемые (вероятно, наследственные) различия. В цифрах, иллюстрирующих использование фенилаланина, наблюдается определенная градация,

которая может быть объяснена, исходя из принципа генетического градиента, изложенного выше.

Ферменты, необходимые для окисления L-фенилаланина, отсутствовали в печени у двух людей, выделяющих в моче фенилпировиноградную кислоту, и имелись у трех контрольных субъектов [34]; но это не является достаточным доказательством широкой градации эффективности ферментов в отношении этой ступени обмена.

Известно, что условия, определяющие экскрецию фенилпировиноградной кислоты, контролируются генетическими факторами.

### Обмен пирувата у разных линий крыс

Анкер [35], используя метод изотопов-индикаторов, не нашел у крыс смешанной лабораторной линии (Wistar) сколько-нибудь значительного превращения пировиноградной кислоты в уксусную. У линии Sprague-Dawley, напротив, наблюдалось такое превращение или непосредственное использование пировиноградной кислоты для ацетилирования. Неизвестно, в чем заключается разница в ферментной конституции крыс обеих линий, но, очевидно, что резкая и потенциально крайне важная разница между ними существует. С генетической точки зрения нельзя было бы и ожидать полного совпадения метаболических путей у крыс различных линий и даже у разных крыс одной и той же линии, но различие, приведенное в этом примере, более существенно, чем это можно было предвидеть. Если это различие реально, то можно допустить и существование других различий, до сих пор еще не выясненных. Эти факты свидетельствуют о необходимости большой осторожности при перенесении данных, полученных для одной линии, на другие линии того же вида.

### Резюме

Совокупность доказательств в пользу того, что каждый индивид имеет свой отличительный *тип распределения* ферментных активностей, трудно опровергнуть. Более того, различия в активности ферментов

у нормальных индивидов в тех случаях, где эти активности определялись, не ограничивались 20—50%, а были по меньшей мере 3- или 4-кратными. В значительном числе случаев различия были 10—50-кратными (!) даже тогда, когда число подвергнутых обследованию индивидов было очень невелико.

Конечно, эти различия значительно превышают обычные. Даже для автора, который в течение многих лет интересуется изменчивостью, такая степень изменчивости оказалась неожиданной. Поэтому он не вправе порицать своих коллег за проявление недоверия.

Мы включили в свой обзор все ферменты, для которых мы нашли соответствующие данные, и наименьшие обнаруженные при этом различия между индивидами оказались 2-кратными.

Метаболические различия между индивидами могут быть выяснены только тогда, когда будут сравниваться *отдельные звенья обмена*. Если определения общего обмена у двух индивидов одинакового роста и веса дают одинаковые данные, то сам собой напрашивается вывод об идентичности главных путей обмена. Данные, приведенные в этой главе, показывают, однако, что отдельные детали обмена могут резко различаться. Показатели, характеризующие отдельные обменные реакции, могут изменяться в 10 раз!

С этой идеей трудно примириться, но в ее пользу свидетельствуют вполне конкретные данные.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Clark L. C., Jr., Beck E., J. Pedia., 36, 335—341 (1950).
2. Gutman A. B., Gutman E. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 38, 470—473 (1938).
3. Tuba J., Cantor M. M., Siemens H., J. Lab. Clin. Med., 32, 194—195 (1947).
4. McKerrow J. R., Lau R. E., McHenry E. W., Can. J. Pub. Health, 41, 322—326 (1950).
5. Bessey O. A., Lowry O. H., Brock M. J., J. Biol. Chem., 164, 321—329 (1946).
6. Meister A., J. Clin. Invest., 27, 263—271 (1948).

7. Gutman A. B., Gutman E. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 39, 529—534 (1938).
8. Clark L. C., Jr., Beck E., Thompson H., J. Clin. Endocrinol., 11, 84—90 (1951).
9. Clark L. C., Jr., Beck E. I., J. Applied Physiol., 2, 343—347 (1949).
10. Sawitsky A., Fitch H. M., Meyer L. M., J. Lab. Clin. Med., 33, 203—206 (1948).
11. Clark L. C., Jr., Beck E., Child Development, 21, 163—167 (1950).
12. Hall G. E., Lucas C. C., J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 61, 10—20 (1937).
13. Hall G. E., Lucas C. C., J. Pharmacol. and Exptl. Therap., 59, 34—42 (1937).
14. Mann J. D., Mandel W. I., Eichman P. L., Knowlton M. A., Sborov V. M., J. Lab. Clin. Med., 39, 543—549 (1952).
15. de la Huerga J., Yesinick Ch., Popper H., Tech. Bull. of the Registry of Med. Technologists, 22, 248—255 (1952).
16. Somogyi M., Arch. Internal Med., 67, 665—679 (1941).
17. Tolluto M. R., Am. J. Med. Technol., 20, 69—75 (1954).
18. Comfort M. W., Osterberg A. E., Med. Clinics N. Amer., 24, 1137—1149 (1940).
19. Dille R. S., Watkins Ch. H., J. Lab. Clin. Med., 33, 480—486 (1948).
20. Huggins Ch., Smith D. R., J. Biol. Chem., 170, 391—398 (1947).
21. Adams E., McFadden M., Smith E. L., J. Biol. Chem., 198, 663—670 (1952).
22. Sibley J. A., Lehninger A. L., J. Natl. Cancer Inst., 9, 303—309 (1949).
23. Meister A., Greenstein J. P., J. Natl. Cancer Inst., 8, 169—171 (1948).
24. Albritton E. C., ed., Standard Values in Blood, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1952.
25. Wolff R., Drouet L., Karlin R., Science, 109, 612—613 (1949).
26. Fishman W. H., Smith M., Thompson D. B., Bonner C. D., Kasdon S. C., Homburger F., J. Clin. Invest., 30, 685 (1951).
27. Fishman W. H., Ann. N. Y. Acad. Sci., 54, 548—557 (1951).



28. Cohen S. L., Bittner J. J., Cancer Research, 11, 723—726 (1951).
29. Berkman E. N., Pediatriya, 5, 31—34 (1951).
30. Van Scott E. J., J. Investigative Dermatol., 17, 21—26 (1951).
31. Kirk J. E., Hansen P. F., J. Gerontol., 8, 150—157 (1953).
32. Carr C. J., Bell F. K., Krantz J. C., Jr., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 80, 323—325 (1952).
33. Albanese A. A., Irby V., Lein M., J. Biol. Chem., 170, 731—737 (1947).
34. Jervis G. A., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 82, 514—515 (1953).
35. Anker H. S., J. Biol. Chem., 176, 1337—1352 (1948).

## Глава VI

### *Эндокринные железы*

Если общие представления, развитые в первых главах этой книги, правильны, то мы можем предположить, что люди в силу своей наследственности должны отличаться друг от друга различными особенностями своих эндокринных желез, а также характером их взаимодействия. *Существование* такого рода морфологических, гистологических и физиологических особенностей едва ли вызывает сомнение. *В какой степени* различны эти индивидуальные типы — это уже другой вопрос. Часто считается, что у нормальных индивидов подобные различия не имеют особого значения. Материалы, которые будут представлены в данной главе, должны показать, насколько обосновано это мнение.

Обширное, но, к сожалению, незаконченное исследование Стоккарда «Генетические и эндокринные основы различия в форме и поведении» [1] убедительно показывает, что различные породы собак отличаются по величине щитовидной железы, гипофиза и т. д., причем эти эндокринные различия передаются потомству и обуславливают различия в поведении. Исследуя большое число собак 12 различных чистых пород и их гибридов, автор наблюдал огромную изменчивость в темпераменте собак, которая никоим образом не была связана с воспитанием. Некоторые собаки, например, с самого рождения не поддавались дрессировке.

Помимо различий в величине эндокринных желез у представителей разных пород, была обнаружена и значительная изменчивость в пределах каждой породы. Именно этим, вероятно, объясняется высокая степень индивидуальности, характерная для собак даже одной и той же породы. Анатомические данные, полученные на собаках, совпадают с данными об изменчивости в весе

эндокринных желез, наблюдаемой у кроликов и уже упоминавшейся ранее (см. стр. 31).

В работе Риддля (см. стр. 32), в которой описываются многочисленные опыты по скрещиванию, ясно показано, что строение эндокринных желез, так же как и другие анатомические признаки голубей, обнаруживает большую изменчивость у разных пород и у разных особей.

Несмотря на большие успехи современной эндокринологии, мы лишены возможности достаточно обоснованно рассмотреть эндокринные типы у людей, так как индивидуальные эндокринные типы никогда не исследовались. В наших научных исследованиях одна группа индивидов изучается обычно в каком-либо одном отношении, другая — в другом и т. д., но почти никогда одни и те же индивиды не исследуются под разным углом зрения. Методы, необходимые для изучения индивидуальных эндокринных типов, также недостаточно просты и недостаточно разработаны в настоящее время.

Мы можем, однако, представить себе, какое большое потенциальное значение имеют различия в типах, если примем во внимание величину изменений, обычно связанных с этими различиями. Вопрос о том, важно ли различие в типах эндокринной системы, решается в зависимости от степени индивидуальной изменчивости в активности специфических гормонов, наблюдаемой у так называемых нормальных людей. Если эти различия связаны только с небольшими отклонениями от нормы, то вполне возможно, что они и не имеют большого значения.

### **Изменчивость, связанная с щитовидной железой**

Считается, что вес нормальной щитовидной железы может варьировать от 8 до 50 г [2]. Форма ее также крайне изменчива. Часто имеются две отдельные железы, связанные перемычкой; в других случаях вся структура представляется компактной. Так называемая добавочная щитовидная железа иногда обнаруживается в виде отдельных скоплений ткани по ходу щитовидно-язычного протока, в грудной полости или даже в яичниках. Примерно в 3 случаях из 20 000 щитовидная железа локали-

зована у основания языка [3]. «В норме» щитовидная железа снабжается кровью от трех, четырех или пяти артерий. «Смещенная» тиреоидная ткань продуцирует гормон щитовидной железы точно так же, как ткань железы, локализованной в обычном месте. Некоторые индивиды рождаются фактически без щитовидной железы (кретины). У животных, так же как и у человека, имеется большая изменчивость щитовидной железы, которая передается по наследству. Мы уже отмечали, что у кроликов различия по отдельным показателям могут быть 25-кратными. По данным Стоккарда [1], у собак вес щитовидной железы на 1 кг живого веса колеблется от 50 до почти 1000 мг, т. е. приблизительно в 20 раз. У мышей линии P.V.G., например, около 5% особей имеют только одну щитовидную железу [4]. Риддль провел обширное генетическое исследование (см. стр. 32), показавшее, что щитовидная железа у различных пород голубей значительно отличается по своим размерам. У цыплят различных линий белых леггорнов обнаружено 4-кратное различие в интенсивности реакции на тиреотропный гормон [5].

*Размеры* щитовидной железы — это только один из факторов, и у нас нет уверенности в том, что самая крупная щитовидная железа всегда будет и самой активной. Изучение функции щитовидной железы у человека с помощью исследования скорости обмена, количества йода, связанного с белком в сыворотке, и поглощения введенного радиоактивного йода [6, 7] вскрыло существование у нормальных людей широких вариаций также и в активности щитовидной железы.

Выше уже упоминалось, что в группе из примерно 400 здоровых людей содержание йода, связанного с белком, колебалось от 2,5 до 11,5  $\mu\text{g}\%$ , причем у отдельных людей это содержание было относительно постоянным.

У больных индивидов, включая и тех, у которых имелись нарушения функции щитовидной железы, колебания были в пределах от 0 до 48,2  $\mu\text{g}\%$ .

Другие факты также указывают на большую изменчивость функций щитовидной железы. В эндемичных областях не у всех людей имеется эндемический зоб, а только у *некоторых*. Это заставляет предположить, что

имеются индивиды, у которых для образования гормона щитовидной железы требуется больше йода, чем у других людей. В то же время известно, что даже в тех местах, где в пищу в основном используются продукты, доставляемые морем, и где организм получает йод, по видимому, в изобилии, у некоторых людей все же развивается простой зоб.

Большая изменчивость наблюдается также в отношении тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза, стимулирующего активность щитовидной железы. Д'Анжело [8] и его сотрудники изучали активность гормона щитовидной железы и ТТГ в сыворотке нормальных и больных индивидов, используя в качестве тест-объектов головастики, у которых измеряли рост конечностей (метаморфоз), стимулируемый гормонами щитовидной железы, и развитие тканей щитовидной железы, стимулируемое ТТГ.

Было обнаружено, что у нормальных индивидов активность ТТГ колеблется от 0,000 до 0,001 единицы Юнкман-Шеллера на 1 мл сыворотки. При дисфункции гипофиза пределы колебаний были 0,003—0,005; в случаях гипотиреоза — 0,000—0,005; в случаях гипертиреоза — 0,000—0,002 и в случаях экзофтальма — 0,000—0,005 единицы Юнкман-Шеллера на 1 мл. В настоящее время еще не ясно, в какой степени чувствителен используемый метод и какую минимальную активность ТТГ можно определить с его помощью, но очевидно, что активность ТТГ у «нормальных» людей может отличаться в 10 раз, а в случаях отклонения от нормы — даже в 50 раз. Интересно, что авторы сами констатируют: «Содержание гормона щитовидной железы и ТТГ, однако, редко определяли в крови одного и того же индивида» [9]. Это подтверждает высказанное нами ранее утверждение, что эндокринные типы не исследовались.

Нужно также отметить, что данные этих авторов указывают на относительную независимость изменений активности ТТГ и гормона щитовидной железы в крови. Например, в 10 случаях гипотиреоза активность гормона щитовидной железы в крови была низкой, а активность ТТГ варьировала в широких пределах — от 0,000 до 0,005. В 10 случаях гипертиреоза содержание гормона

щитовидной железы в крови было высоким, тогда как уровень активности ТТГ изменялся в «нормальных» пределах. Эти факты свидетельствуют о том, что высокая активность щитовидной железы может вызываться высокой активностью ТТГ, но иногда щитовидная железа активна и без стимуляции со стороны гипофиза. Низкая активность щитовидной железы в некоторых случаях, вероятно, вызвана недостаточностью самой щитовидной железы; в других же случаях щитовидная железа не может функционировать удовлетворительно из-за недостатка ТТГ.

Рассмотрение данных по изменчивости щитовидной железы у различных видов животных наводит на ряд размышлений. Тот факт, что тиреоидэктомированные собаки могут использовать диодтирозин вместо гормона щитовидной железы, указывает, что различные виды животных различаются между собой по способу синтеза гормона, а также тем, в какой форме этот гормон использован в качестве катализатора.

Другое наблюдение позволило установить поразительный факт: отсутствие у макак-резусов *симптомов недостаточности* при удалении у них щитовидной железы [10]. Эти обезьяны почти или совсем не нуждаются в гормоне щитовидной железы или же могут продуцировать его вне щитовидной железы. Учитывая широкое распространение «смещенной» тиреоидной ткани в организме человека, можно подозревать, что именно второе предположение объясняет наблюдаемый факт.

В любом случае, однако, потребность в гормоне щитовидной железы у макак-резусов, вероятно, исключительно мала. Это, конечно, может быть связано с существованием у них таких путей обмена, при которых не используется гормон щитовидной железы. В исследованиях Стоккарда, которые проводились на собаках [1], также были обнаружены особи, не реагирующие на тиреоидэктомию обычным путем.

Указанные наблюдения должны предостеречь тех, кто смело рассуждает о том, что представляет собой обмен «в организме млекопитающих». Если такие различия существуют среди различных видов высших млекопитающих, то это дает основание предполагать существование

*внутри* вида человека количественных различий той же природы. Исходя из существующих различий в ферментных системах, а также из того, что различные пути обмена в разной степени используются разными индивидами, можно допустить, что каждый человек нуждается в совершенно определенном, именно для него характерном количестве гормона щитовидной железы.

### **Изменчивость, связанная с паращитовидными железами**

Морфологическая изменчивость паращитовидных желез хорошо иллюстрируется тем фактом, что хотя обычно (в норме?) число желез равно 4, оно может варьировать от 2 до 12 [2]. Положение желез также в высшей степени изменчиво. Один из исследователей среди 25 трупов нашел только 6, у которых было по 4 железы. По данным других анатомов, 4 паращитовидные железы имеют примерно 50% людей. Автору кажется вероятным предположение, что число желез у различных групп людей может варьировать в зависимости от этнического происхождения данной группы. Считают, что общий вес желез колеблется от 50 до 300 мг.

Содержание гормона паращитовидных желез в крови не настолько изучено, чтобы можно было составить какое-либо представление о его колебаниях. Функционирование желез так тесно связано с другими факторами, которые регулируют обмен кальция и фосфора, что невозможно приписывать различия такого рода только изменениям в активности паращитовидных желез. Изменения в количестве кальция (и фосфора) в крови были приведены ранее; они, конечно, могут быть в значительной степени обусловлены различиями в функционировании паращитовидных желез.

Одна из причин, позволяющих подозревать существование большой изменчивости в функционировании паращитовидных желез, — это наличие у лабораторных животных поразительных различий в чувствительности к введенному гормону. Особенно ясно эта чувствительность проявляется у собак, используемых в качестве подопытных животных. В одном исследовании, проведенном на людях, было найдено, что у 4 нормальных

индивидов клиренс фосфата увеличивался при внутривенном введении 200 единиц гормона соответственно на 60, 190, 150 и 110%, а у двух индивидов, которые в прошлом подвергались тиреоидэктомии (в результате чего у них развился гипотиреоз), соответствующее увеличение составило 430 и 400% [11]. Тот факт, что тиреоидэктомия может оказывать влияние на деятельность паращитовидных желез, должен приниматься во внимание при интерпретации указанных выше результатов.

Заслуживает упоминания влияние экстирпации желез у животных различных видов [12]. У собак выживает 0—5% особей, у кошек 20—50%, у кроликов 67—97%. Выживание некоторых оперированных собак (в то время как большинство их гибнет) свидетельствует о том, что у выживших животных механизм, управляющий обменом кальция, довольствуется минимальным количеством гормона, если только он вообще в нем нуждается. Гибель части оперированных кроликов (в то время как большинство из них выживает) показывает, что погибшие животные нуждались в большем количестве гормона, чем остальные, выжившие, кролики.

У человека наблюдался как гипо-, так и гиперпаратиреоз, и если принцип генетического градиента правилен, то, следовательно, должны существовать и люди с промежуточным уровнем активности гормона. Хотя, кроме анатомических данных, мы не располагаем никакими другими определенными сведениями, все же вряд ли можно сомневаться в существовании значительных колебаний в активности паращитовидных желез «нормальных» индивидов.

### **Изменчивость активности инсулина**

Инсулин образуется в ткани островков поджелудочной железы, а количество этой ткани у разных индивидов весьма различно. В одной из работ, где обследовалось большое количество поджелудочных желез, обнаружилось, что в 78% этих желез островковая ткань составляет от 0,9 до 3,5% [13]. Индивиды, имеющие меньше 0,9%, по-видимому, предрасположены к диабету, а те, которые имеют больше 3,5%, вероятнее всего либо



страдают от гиперинсулинизма, либо имеют потенциальную склонность к нему [14].

Очевидно, количество островковой ткани не является единственным фактором, определяющим количество секретируемого гормона; вторым фактором может быть общая величина поджелудочной железы (от 65 до 160 г), а третьим — удельная активность островковой ткани. Возможно, что общее количество островковой ткани может служить показателем способности железы к образованию инсулина. В норме число островков изменяется от 200 000 до 2 500 000 [15].

То, что островковая ткань неоднородна по своей структуре, а поэтому и по своей способности образовывать инсулин, доказывается различным процентным соотношением трех типов клеток, входящих в ее состав: А-клетки составляют в ней 10—40%; В-клетки — 60—90% и D-клетки — 2—8%.

Эти факты, очевидно, можно интерпретировать так, что, хотя каждый индивид рождается с анатомическим и физиологическим механизмом для образования инсулина, потенциальная скорость образования этого гормона варьирует, изменяясь в 10 и более раз. У некоторых диабетиков, например, способность к образованию инсулина становится ограничивающим фактором в ранний период жизни; у других механизм действует дольше, и диабет может не проявиться до достижения взрослого состояния. Существуют и такие индивиды, которые заболевают диабетом только в старости. Некоторые индивиды, вероятно, всю жизнь сохраняют способность к образованию необходимых количеств инсулина; у других имеется тенденция к выработке избыточных количеств гормона, в результате чего возникает гиперинсулинизм в легкой или тяжелой форме. Существование таких огромных различий в способности к образованию инсулина (которая, конечно, может изменяться под влиянием различных окружающих условий, и особенно с возрастом) хорошо согласуется со всеми известными фактами. Известно, например, что некоторые худые люди после лечения инсулином прибавляли в весе, а это, по-видимому, указывает, что в организме этих людей вырабатывается недостаточно инсулина. Хорошо

известно, однако, также и то, что ожирение и диабет часто связаны друг с другом и, следовательно, диабет может иметь различную этиологию, зависящую от общего эндокринного типа больного индивида.

Нет оснований предполагать, что проблема диабета может быть полностью сведена к способности организма образовывать инсулин. Имеются данные в пользу того, что и другие органы, такие, как гипофиз, щитовидная железа, надпочечники и печень, влияют на обмен углеводов и тем самым на возникновение и течение диабета.

В наиболее четкой форме это влияние впервые показали Хоуссей и Биазотти [16] для гипофиза. Когда после гипофизэктомии выделение гормона гипофиза, связанного с обменом углеводов, прекращается, состояние диабетических собак с удаленной поджелудочной железой значительно улучшается. Инъекция им экстракта гипофиза вновь вызывает явления диабета. Это свидетельствует о том, что эти два гормона действуют в противоположных направлениях. Если уменьшается активность гипофизарного гормона, то организму требуется меньше инсулина; если выделение гипофизарного гормона увеличивается, то должно увеличиваться также и образование инсулина. По-видимому, такой баланс действительно существует, хотя четкой интерпретации этого явления пока еще не имеется.

Теоретически диабет в такой же степени может вызываться усилением образования гормона гипофиза, как и пониженным выделением инсулина. В действительности, вероятно, активность обоих гормонов сильно колеблется, и диабет возникает в результате нарушения равновесия между ними. Даже и в тех случаях, когда диабет возникает вследствие повышенной активности диабетогенного гормона гипофиза, инсулин может быть эффективным лечебным средством. Однако существование форм диабета, не поддающихся лечению инсулином, показывает, что эта болезнь не всегда имеет одно и то же происхождение.

Здесь не место обсуждать всю сложную проблему диабета и связанных с ним явлений. Мы ограничиваем наше обсуждение главным образом вопросом образования

инсулина, не пытаясь полностью выяснить роль, которую он играет в диабете. Имеется большое число внешних факторов, в том числе и питание, которые оказывают влияние на эту болезнь. Так, например, физические упражнения уменьшают потребность в инсулине.

В соответствии с той изменчивостью, которая наблюдается, как мы это показали, среди людей, среди животных также существует большая межвидовая и внутривидовая изменчивость в отношении продукции инсулина. В табл. 14 приведены данные о содержании сахара в крови животных разных видов при прекращении образования инсулина в организме в связи с удалением поджелудочной железы [17].

Таблица 14

Содержание сахара в крови после удаления поджелудочной железы [17]

Вид животного	Число животных	Выживаемость, дни	Содержание глюкозы в крови, мг%
Собаки . . . . .	4	10	310—345
Кошки . . . . .	10	5	212—788
Свиньи . . . . .	5	9	30—232
Козы . . . . .	4	До 44	58—194
Утки . . . . .	12	41—163	100—200
Обезьяны . . . . .	12	7—305	14—410

Наиболее резкие внутривидовые колебания содержания сахара в крови (различия достигают 29-кратных) наблюдаются у различных обезьян. Если здесь не имеется каких-либо осложняющих интерпретацию факторов, то можно предположить, что одни обезьяны нуждаются в значительно больших количествах инсулина, чем другие. Это можно объяснить различиями в активности гипофиза, надпочечников, щитовидной железы и т. д. Макаки-резусы значительно отличаются в эндокринном отношении от человека. Это доказывается тем, что у них удаление щитовидной железы не всегда влечет за собой видимые признаки недостаточности, о чем уже упоминалось выше.

## Изменчивость содержания эстрогенов

Обсуждение многочисленных аспектов физиологии пола далеко выходит за пределы возможностей нашей книги. Мы ограничимся поэтому относительно простой и поддающейся измерению стороной дела, полагая, что наблюдаемая здесь изменчивость, по-видимому, существует также и по другим показателям, характеризующим эти сложные явления.

Считают, что основным местом образования эстрогенов в женском организме являются яичники. У «нормальных» женщин их вес варьирует от 2 до 10 г. При рождении число яиц в яичниках колеблется от 30 000 до 400 000 [2]. В период эмбрионального развития половая железа первоначально является бисексуальной: женской в коре и мужской в медуллярной части. При развитии яичника начинает превалировать кора, а медуллярная часть приобретает подчиненное значение. Противоположное явление имеет место, когда из бисексуальной железы развивается семенник. Возможно, что яичники варьируют не только по величине, но также и по соотношению коры и медуллярной части; однако этот вопрос, по-видимому, не исследовался.

Учитывая большие колебания в весе яичников и количестве содержащихся в них яиц, можно предположить, что количество эстрогенов, образуемых железами различных индивидов, также должно варьировать в большой степени. По этому вопросу мы располагаем, однако, очень незначительными сведениями. В нашем распоряжении нет данных о пределах изменений концентрации эстрогенов в крови нормальных женщин; имеются только немногочисленные данные по выделению эстрогенов с мочой. Галахер и его сотрудники [18] нашли большие колебания в суточном выделении эстрогенов и у мужчин, и у женщин. У женщин выделяется мало эстрогенов во время менструации и много больше в периоды между менструациями. Общее выделение эстрогенов у 4 подвергшихся исследованию женщин колебалось в пределах от 18 до 36  $\mu\text{g}$  в сутки при определении с помощью биологических тестов. У 4 мужчин колебания были

меньше, от 9 до 12  $\mu\text{г}$  в сутки. Рейфенштейн и Демпси [19], используя колориметрический метод Тальбота, нашли, что количество эстрогена в моче варьирует от 10 до 39  $\mu\text{г}$  в сутки у 5 нормальных женщин и от 27 до 40  $\mu\text{г}$  в сутки у 5 нормальных мужчин.

Вопрос о том, не представляют ли наблюдаемые различия преимущественно различия между разными индивидами, в этих исследованиях не ставился. В другом исследовании [20], включавшем 3 мужчин и 2 женщин, Пинкус нашел 12-кратные различия между двумя женщинами. Одна женщина выделяла в течение всего периода исследования (длившегося несколько дней) ежедневно по 155  $\mu\text{г}$  гормонов (эстрадиол + эстрон + эстриол). У другой женщины и 3 мужчин соответствующие значения составляли соответственно 13,4, 12,4, 7,6 и 16,8  $\mu\text{г}$ .

Очевидно, что для установления пределов колебаний в выделении эстрогенов у нормальных мужчин и женщин число исследованных случаев недостаточно. На основании этих, хотя и совершенно недостаточных, данных по экскреции можно легко представить себе, особенно в связи с неопровержимо доказанными анатомическими различиями, что образование эстрогенов в яичниках различных индивидов варьирует в очень широких пределах. Эстрогены, выделяемые мужчинами, возможно, возникают в коре («женской части») семенников, хотя этот факт экспериментально пока не доказан.

Интересно, что некоторые исследователи считают мочу жеребца очень богатым источником эстрогенов, а другие не подтверждают этого факта. Возможно, поэтому, что моча отдельных жеребцов может резко различаться по содержанию эстрогенов. Пределы колебаний, наблюдаемые у мужчин, вероятно, могли бы быть значительно расширены, если бы было исследовано большее число случаев. Легко себе представить, что может быть обнаружена и очень широкая изменчивость по этому признаку. Эта вероятность становится еще более реальной, если учесть огромные различия, наблюдавшиеся Кинси и его сотрудниками [21] в половой активности мужчин.

## Изменчивость содержания андрогенов

У мужчин андрогены продуцируются преимущественно семенниками, вес которых колеблется от 10 до 45 г [2]. У евнухоидных индивидов вес обоих семенников может быть менее 1 или даже 0,5 г. В этом случае, как и во многих других, трудно провести границу между «нормальным» и «ненормальным». Мы не располагаем надежными данными об индивидуальных различиях в содержании андрогенов в крови человека. Выделение андрогенов с мочой исследовалось, и для нормальных мужчин были установлены 11-кратные различия (от 20 до 225 М. Е. в сутки), но при этом не было доказано, что эти различия обуславливаются исключительно индивидуальной изменчивостью [22].

В работе, где отдельные компоненты мочи одного и того же индивида определялись в повторных пробах, Добринер и его сотрудники [23] у 20 нормальных мужчин в возрасте от 21 года до 76 лет обнаружили 35-кратные различия в суточном выделении андрогенов (0,2—7,0 мг). Возраст является фактором, в известной степени определяющим эти пределы, так как у старых людей имеется тенденция к уменьшению выделения андрогенов. Каждый индивид, однако, отличался по своей экскреции андростерона, а поэтому большие наблюдаемые различия являются действительно индивидуальными. Один мужчина 72 лет выделял, например, в 2 раза больше андростеронов с мочой, чем один из мужчин в возрасте 21 года. К этой работе мы еще вернемся в дальнейшем.

Яичники также содержат и продуцируют андрогены. Интересно, что в дошкольном возрасте как мальчики, так и девочки выделяют в моче очень незначительное количество андрогенов. В возрасте 7—8 лет выделение андрогенов сильно повышается, в среднем до одинакового уровня у детей обоих полов. У взрослых женщин количество выделяемых андрогенов варьирует в очень широких пределах. Дорфман [24] приводит следующие пределы суточных колебаний, найденные четырьмя различными исследователями: 20—68; 22—85; 2—50 и 7—35 М. Е. Крайние значения, как мы видим, отличаются

здесь в 44 раза, но у нас нет уверенности в том, что этот большой размах можно целиком приписать именно индивидуальной изменчивости.

По-видимому, важным фактором, определяющим скорость образования андрогенов в яичниках, является температура. Если яичники самки мыши пересадить в ухо кастрированного самца, где температура ниже, то яичники будут образовывать андрогены в таких количествах, что эффект кастрации будет сведен на нет. Если же яичники пересадить в *брюшную полость* самца, где температура выше, то эффект кастрации в основном сохранится. Так как ткани семенника у млекопитающих также требуют для нормального функционирования более низкой температуры, чем температура тела, то указанные выше факты свидетельствуют о важном сходстве между мужскими и женскими половыми железами.

Из приведенных нами данных очевидно, что образование как андрогенов, так и эстрогенов у нормальных мужчин варьирует в широких пределах (крайние значения отличаются, вероятно, в 10 раз и более). Если провести грубую классификацию мужчин на слабых, промежуточных и активных продуцентов каждого из двух типов гормонов, то мы найдем, что каждый индивид может принадлежать к одной из 9 групп, а именно:

- 1) слабый — слабый, 2) слабый — промежуточный,
- 3) слабый — активный, 4) промежуточный — слабый,
- 5) промежуточный — промежуточный, 6) промежуточный — активный,
- 7) активный — слабый, 8) активный — промежуточный, 9) активный — активный.

Точно такая же классификация может быть проведена и в отношении женщин.

Очевидно, что при серьезном анализе проблемы пола (т. е. там, где речь идет о реальных людях) необходимо принимать в расчет эту изменчивость, а не основываться на некоей популяции, члены которой «нормальны», и не считать, что отдельные популяции состоят из «нормальных» индивидов или приближаются к среднему в отношении выделения андрогенов и эстрогенов.

Группа «промежуточный — промежуточный» может быть больше любой другой, но она представляет только одну из девяти возможностей, и, быть может, в нее вхо-

дят только те индивиды, у которых нет острых половых нарушений.

Сказанное выше не означает, что все проблемы пола сводятся к образованию двух типов гормонов — эстрогенов и андрогенов. Другие эндокринные железы, помимо половых, особенно надпочечники и гипофиз, без сомнения, участвуют в очень сложных процессах, определяющих тип половых функций организма. Представления о психогенных факторах в этой области должны основываться на знании физиологии, а это невозможно до тех пор, пока не будет изучен размах лежащей в основе всего эндокринной изменчивости. Насколько мало внимания обращалось на эту изменчивость, следует хотя бы из того, что вряд ли один читатель на тысячу знает, к какой из перечисленных выше девяти групп может быть отнесен он сам.

### Изменчивость выделения стероидов

Выделение стероидов в моче тесно связано с образованием гормонов половыми железами и корой надпочечников. Так как стероиды могут быть определены количественно с помощью цветных реакций, например с динитробензолом, то у нас имеется относительно большое количество данных в отношении экскреции 17-кетостероидов. Какие стероиды причислялись к этой группе в отдельных случаях, читатель может уточнить при ознакомлении с оригинальными работами.

Из общего количества 17-кетостероидов, выделяемых мужчинами, около 60% образуется в коре надпочечников и 40% — в семенниках. Считают, что вес надпочечников варьирует от 7 до 20 г. Некоторые авторы просто констатируют, что вес надпочечников варьирует в очень большой степени; вполне возможно, что различия в весе могут превышать 3-кратные. Еще большее значение, чем колебания в весе надпочечников, имеют, однако, колебания в толщине коры надпочечников, которая изменяется в пределах от 0,5 до 5,0 мм. На этом основании можно ожидать 10-кратных различий в активности коры надпочечников [25].

Существенные колебания в количестве 17-кетостероидов, выделяемых с мочой за сутки, отмечались многими



исследователями, но наиболее четкие данные об индивидуальных различиях приведены в работе Добринера и его сотрудников [23], на которую мы уже ссылались ранее. В этой работе пробы для определений брались от индивидов в течение длительного периода и каждая проба тщательно анализировалась с помощью современных методов исследования, включающих, помимо обычных методов, хроматографию и инфракрасную спектроскопию.

Пределы колебаний в выделении общих кетостероидов по сравнению с колебаниями, с которыми нам приходилось сталкиваться в других случаях, не особенно велики: 9,5—29,8 мг/сутки. Но если рассмотреть данные по отдельным стероидам, то пределы колебаний будут значительно больше и типы экскреции будут отличными для каждого индивида. Содержание в моче андростерона (уже упоминавшегося выше) и этиохололона, которые считаются главными продуктами обмена тестостерона, различается у разных индивидов соответственно в 35 и 15 раз. Эти колебания частично определяются возрастными различиями. Однако содержание в моче 11-кетэтиохололона и 11-оксиандростерона, которые являются основными продуктами обмена гидрокортизона, образуемого корой надпочечника, также может различаться соответственно в 9 и 29 раз. Эти колебания являются действительно индивидуальными и, как это будет указано ниже, не зависят от возрастных различий.

Наибольшее выделение 11-оксиандростерона было установлено у мужчины в возрасте 72 лет, а наименьшее («следы») — у мужчины 76 лет. Если принять «следы» за половину минимального количества, которое удалось обнаружить, то различия окажутся 58-кратными вместо 29-кратных. Так как гидрокортизон представляет собой один из основных адренокортикотропных гормонов [23], то можно думать, что у нормальных индивидов различия в образовании этого гормона достигают по меньшей мере 10-кратных. Можно, однако, принять и другое объяснение этого факта, допустив большие различия в обмене данного гормона.

Нужно отметить, что даже фундаментальное исследование Добринера проведено только на 20 нормальных мужчинах. Есть все основания предполагать, что в большей группе людей будут обнаружены еще более значительные колебания, особенно если такая группа будет включать и больных людей.

### Индивидуальная изменчивость гипофиза

В табл. 15 приведены данные по анатомической изменчивости гипофиза человека [26, 27, 28]. До настоящего времени не было сделано попыток провести детальное сравнительное изучение типов индивидуальных желез, но среди имеющихся в нашем распоряжении данных нет ничего такого, что мешало бы допустить существование больших индивидуальных различий в деталях строения гипофиза и в механизме образования каждого специфического гормона.

Таблица 15

#### Нормальные вариации гипофиза человека [26—28]

Показатель	Пределы колебаний
Общий вес, мг . . . . .	350—1100 <sup>1</sup>
Вес передней доли <sup>2</sup> , % от веса целой железы	56—92
Вес задней доли, % от веса целой железы . .	7—41,3
Вес эпителия, % от веса целой железы . . . .	0,13—3,6
Вес коллоида, % от веса целой железы . . . .	0,02—10,4

<sup>1</sup> Имеются данные, по которым минимальный вес равен 130, а максимальный — 1800 мг.

<sup>2</sup> Хромофобы — 37 — 64% .

Ацидофилы — 23 — 43%

Базофилы — 9 — 27%

Как два человека одного и того же пола и возраста и одинакового веса, будучи похожими на первый взгляд, могут оказаться очень различными при более

близком знакомстве, так и два гипофиза, похожие по внешнему виду, могут оказаться совершенно разными при детальном исследовании. В предыдущей главе мы уже указывали на подобное явление. Общее количество выделяющихся кетостероидов у двух индивидов может быть почти одинаковым, а выделение отдельных специфических стероидов у тех же двух людей совершенно различным.

Зная, что гипофиз (обе доли) вырабатывает по крайней мере 8 совершенно различных гормонов, легко себе представить, что две железы, вполне одинаковые по общему количеству выделяемых гормонов, резко различаются тем не менее по своей активности. Мы рассмотрим поэтому доказательства изменчивости гипофиза для отдельных вырабатываемых гипофизом гормонов.

Как уже отмечалось, содержание тиреотропного гормона в крови отличается у разных индивидов в 10 и более раз. Это один из наиболее хорошо известных гормонов гипофиза, так как он был получен в почти чистом виде.

Лактогенный гормон гипофиза известен уже давно и выделен в очищенном виде. Гормональная регуляция лактации и развития молочных желез осложняется наличием системы эндокринных взаимодействий, но лактогенный гормон является очень мощным фактором этой системы и имеет большое значение для нормального протекания процесса лактации.

Известная всем изменчивость молочной продуктивности среди коров различных пород и среди разных коров одной и той же породы, так же как и различия в выделении молока между разными видами млекопитающих, очевидно, имеет наследственную основу. Поскольку развитие молочных желез и лактация у неполовозрелых животных могут быть вызваны введением гормонов, а у лактирующих животных молочная продуктивность может быть увеличена тем же способом, ясно, что генетическая изменчивость связана, по крайней мере частично, с образованием гормонов.

Большая изменчивость в образовании лактогенного гормона и в его эффективности для отдельных живот-

ных представляет собой хорошо установленный факт. Наследственный характер этой изменчивости доказывался работой Риддла [29], нашедшего, что одна линия голубей требует в 20 раз больше лактогенного гормона для стимуляции выделения зобного молока, чем другая.

При сравнении реакции голубей на введение низкой дозы пролактина различия между отдельными породами оказались 8—12-кратными. Так как образование зобного молока необходимо для выкармливания птенцов, представляется вероятным, что гипофиз у некоторых линий голубей образует пролактин в значительно больших количествах, чем у других.

Когда этот гормон вводился кроликам, было найдено, что количество гормона, требующееся для возбуждения секреции молока, варьирует от 0,75 до 3,0 М. Е. для различных животных. Эти различия свидетельствуют о значительной изменчивости в способности гипофизов различных кроликов образовывать пролактин.

Другое доказательство изменчивости в образовании пролактина найдено у кур. Хорошо известно, что среди кур, даже там, где они все характеризуются успешным размножением, имеются отдельные куры-наседки, которые из года в год особенно хорошо высиживают и воспитывают цыплят. Анализ гипофиза таких кур [30] показал, что содержание в нем пролактина приблизительно в 2—3 раза выше, чем у кур, не отличающихся такими свойствами. Хорошо известно, что введение пролактина не только вызывает секрецию молока у неполовозрелых крыс, но и возбуждает у них материнский инстинкт. Таким образом, результаты опытов с курами совпадают с другими известными фактами.

То, что пролактин у разных людей образуется в разных количествах, доказывалось большими колебаниями в выделении этого гормона с мочой. У пяти женщин суточное выделение пролактина с мочой, определяемое путем внутривенной инъекции голубям, варьировало от 52 до 210 единиц. В группе из 12 мужчин суточное выделение пролактина, определяемое тем же методом, колебалось от 0 до 305 единиц [31]. Если отбросить индивидов с нулевыми значениями, то различия

в количестве выделяемого гормона все же оказываются почти 40-кратными.

Гонадотропные гормоны гипофиза представлены гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки (ИКСГ), который имеется и у самок, и у самцов, и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), стимулирующим развитие фолликулов у самок, и, по-видимому, вызывающим сперматогенез у самцов.

Если у неполовозрелых животных удалить гипофиз, у них не наступит половое созревание. У гипофизэктомированных самцов крыс семенники могут развиваться только до  $1/16$  нормальной величины; аналогичное действие оказывает удаление гипофиза и на яичники самок. Если неполовозрелым животным путем инъекции ввести дополнительные количества гонадотропных гормонов, у них наступает преждевременное половое созревание и усиление половой функции. Соответствующего эффекта инволюции половых желез можно добиться у половозрелых животных с помощью гипофизэктомии и введения гонадотропных гормонов.

Итак, очевидно, что, хотя между гормонами половых желез и половыми гормонами гипофиза существует взаимосвязь, в которую вовлекаются также щитовидная железа, надпочечники и т. п., все же эффективный гормональный импульс полового развития возникает в гипофизе.

Возможно, наилучшим доказательством большой изменчивости в образовании гонадотропных гормонов гипофиза у людей служит одновременное существование, с одной стороны, таких явлений, как преждевременное половое созревание, гипертрофия полового развития, повышенная половая активность, а с другой — половой импотенции и недоразвития. На одном конце ряда стоит, например, девочка, у которой регулярные менструации начались в возрасте 2,5 лет; другой крайностью является евнухоидность, сопровождающаяся отсутствием как первичных, так и вторичных половых признаков. Такие крайние варианты не всегда являются результатом нарушений функции гипофиза, но они могут быть вызваны именно этой причиной. Имеется явная тенденция игнорировать такие случаи, как «ненормаль-

ные». Провести здесь линию раздела, однако, очень трудно. Концепция генетического градиента заставляет предполагать, что между этими двумя крайними вариантами должен существовать целый ряд промежуточных. Исследование полового поведения, проведенное Кинси и его сотрудниками [21], подтверждает очень большую степень изменчивости в этой области.

Мы вновь подчеркиваем, что приведенные рассуждения вовсе не означают, будто явления пола просты и легки для понимания. Но какие бы факторы ни играли здесь роль, элемент изменчивости всегда имеется. И если бы мы могли ознакомиться с физиологией и психологией пола во всех деталях, то значение изменчивости стало бы для нас, вероятно, еще более ясным, чем при поверхностном ознакомлении с предметом.

Гормон роста — второй продукт деятельности гипофиза, уже полученный в очищенном виде. Избыточное образование этого гормона приводит к гигантизму, пониженное образование дает карликов. Показано, что карликовость у мышей передается по наследству и что она сопровождается пониженным содержанием ацидофильных клеток в гипофизе. Если таким мышам ввести гормон роста, они вырастают до «нормальных» размеров. Это означает, что генетические различия затрагивают механизм образования гормона роста.

У людей встречается не только карликовость и гигантизм, но и все промежуточные формы между ними, а это свидетельствует о большой изменчивости образования гормона роста. Сказанное не означает, что рост регулируется одним лишь этим гормоном. Другие гормоны действуют как синергисты или как антагонисты его, и это делает любую простую интерпретацию явления роста невозможной. Имеется очень мало непосредственных доказательств индивидуальной изменчивости в образовании гормона роста, поэтому мы принуждены использовать лишь непрямые, косвенные, доводы.

Что касается других эндокринных функций гипофиза, в частности его задней доли, то у нас нет достаточного количества данных, которые позволили бы серьезно обсуждать вопрос о существовании индивидуальной изменчивости в образовании соответствующих

гормонов. Однако отсутствуют и материалы, дающие повод сомневаться в наличии широкой изменчивости в образовании тех гормонов, которые здесь не рассматриваются.

### Резюме

В итоге рассмотрения индивидуальной изменчивости гормональных функций мы можем сказать, что для различных гормонов имеются доказательства широкой изменчивости. Наиболее убедительные доказательства получены для тех гормонов, которые исследовались в течение более продолжительного времени и потому изучены лучше. Из этого можно заключить, что при продолжении исследований роль и значение изменчивости в функциях других гормонов также станут более очевидными.

Приведенный материал показывает несостоятельность представления, согласно которому нормальные люди имеют некий средний уровень гормональной активности и только «уроды» значительно отклоняются от средних значений. Каждый индивид, нормальный или нет, по-видимому, должен иметь свой отличительный эндокринный тип, определяемый анатомическими и физиологическими особенностями каждой отдельной железы и сложным балансом между различными элементами эндокринной системы. Своеобразие этих типов зависит от различий, которые не ограничиваются несколькими десятками процентов, а нередко достигают 1000%. Эндокринные типы разных людей столь же различны, сколь различны, например, жилища, в которых эти люди живут.

Ниже мы более подробно рассмотрим интерпретацию этих фактов и пути разрешения проблем, возникающих в связи с ними.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Stockard Ch. R., The Genetic and Endocrinic Basis for Differences in Form and Behavior, Wistar Institute, Philadelphia, 1941.

2. Grollman A., Essentials of Endocrinology, J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 2nd ed., 1947.
3. Warren Sh. (личное сообщение).
4. Bacharach A. L. (личное сообщение).
5. Bates R. W., Riddle O., Lahr E. L., Endocrinology, 29, 492—497 (1941).
6. Rawson R. W., McArthur J. W., J. Clin. Endocrinol., 7, 235—263 (1947).
7. Keating F. R., Haines S. F., Power M. H., Williams M. M. D., J. Clin. Endocrinol., 10, 1425 (1950).
8. D'Angelo S. A., Paschkis K. E., Gordon A. S., Cantarow A., J. Clin. Endocrinol., 11, 1237—1253 (1951).
9. D'Angelo S. A., Paschkis K. E., Gordon A. S., Cantarow A., J. Clin. Endocrinol., 11, 1238 (1951).
10. Fleischmann W., Shumacker H. B., Jr., Straus W. L., Endocrinology, 32, 238—246 (1943).
11. Kleeman Ch. R., Cooke R. E., J. Lab. Clin. Med., 38, 112—127 (1951).
12. Dragstedt L., Physiol. Revs., 7, 499—530 (1927).
13. Ogilvie R. F., Quart. J. Med., 6, 287—300 (1937).
14. Susman W., J. Clin. Endocrinol., 2, 97—106 (1942).
15. Pincus G., Thimann K. V., eds., The Hormones, Academic Press, Inc., New York, 1948, vol. I.
16. Houssay B. A., Endocrinology, 30, 884—897 (1942).
17. Long C. N. H., «Diabetes Mellitus—Etiology», см. G. Duncan. ed., Diseases of Metabolism, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1943, p. 713.
18. Gallagher T. F., Peterson D. H., Dorfman R. I., Kenyon A. T., Koch F. C., J. Clin. Invest., 16, 695—703 (1937).
19. Reifenstein E. C., Jr., Dempsey E. F., J. Clin. Endocrinol., 4, 326—334 (1944).
20. Pincus G., J. Clin. Endocrinol., 5, 291—300 (1945).
21. Kinsey A. C., Pomeroy W. B., Martin C. E., Sexual Behavior in the Human Male, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1948.
22. Dingemans E., Borchardt H., Laqueur E., Biochem. J., 31, 500—507 (1937).
23. Dobriner K., Kappas A., Rhoads C. P., Gallagher T. F., J. Clin. Invest., 32, 940—949, 950—951 (1953).
24. Dorfman R. I., «Biochemistry of Androgens», см. Pincus G. and Thimann K. V., eds., The Hormones, vol. I, pp. 467—548.



25. Goldzieher M. A., The Endocrine Glands, D. Appleton—Century Co., New York and London, 1939.
26. Rasmussen A. T., Am. J. Anat., 42, 1—27 (1928).
27. Rasmussen A. T., Endocrinology, 8, 509—524 (1924).
28. Rasmussen A. T., Endocrinology, 12, 129—150 (1928).
29. Riddle O., Endocrines and Constitution in Doves and Pigeons, Carnegie Institution of Washington, Washington, 1947.
30. Burrows W. H., Byerly Th. C., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 34, 841—844 (1936).
31. Coppedge R. L., Segaloff A., J. Clin. Endocrinol., 11, 465—476 (1951).

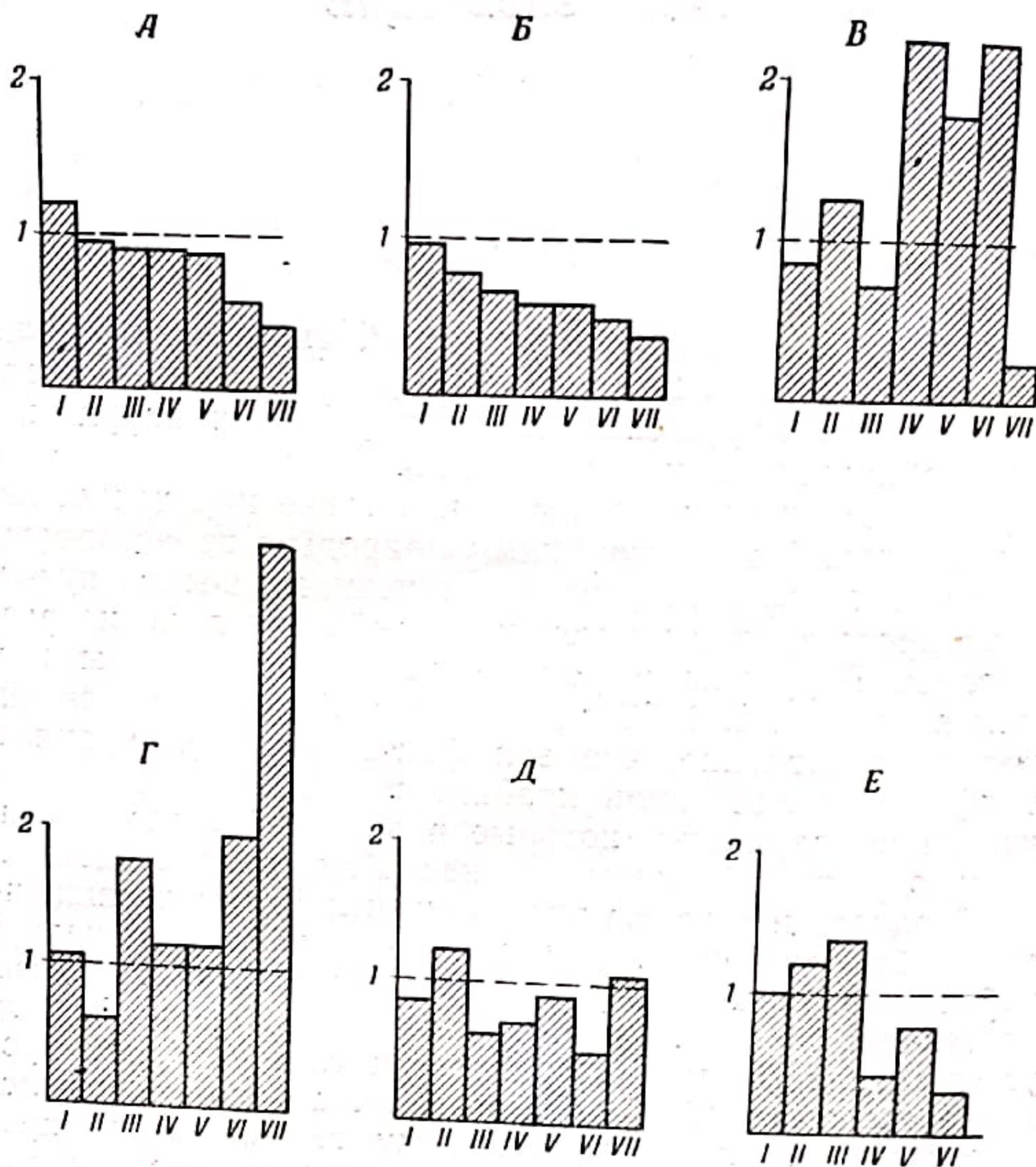
## Глава VII

### *Типы экскреции*

Некоторые данные о важности биохимической индивидуальности были впервые приведены в книге Гаррода «Врожденные нарушения обмена» [35]. Эти нарушения часто обнаруживались по различиям в составе мочи. Распространенная идея о том, что такие нарушения являются случайными ошибками природы и представляют интерес в первую очередь для генетиков, поскольку они могут пролить свет на механизм действия гена, не разделялась Гарродом в ранний период его работы над этим вопросом. В 1902 г. он писал: «Само собой возникает представление, что эти факты (алькаптонурия и т. д.) выражают лишь крайние вариации химического поведения, вариации, которые в меньшей степени присущи, вероятно, каждому из нас. Как среди представителей одного и того же вида нельзя найти двух индивидов с абсолютно идентичным строением тела, так нельзя найти и двух таких, у которых химические процессы протекали бы точно одним и тем же путем» [1]. Это утверждение могло бы привести к своевременной проверке высказанной Гарродом гипотезы, но, к сожалению, этого не произошло. Между тем серьезная проверка неизбежно показывает, что изменчивость среди «нормальных» индивидов отнюдь не мала, а, напротив, велика.

Наиболее убедительные доказательства биохимической индивидуальности каждого человека (а не только индивидов с ясно выраженной идиосинক্রазией того или иного типа) были получены в современных исследованиях типов экскреции мочи с помощью хроматографии и других методов [2—4]. Типичные результаты одной из работ [2], иллюстрирующих, как различные показатели

меняются от индивида к индивиду, показаны на фиг. 13. Хотя у двух идентичных близнецов типы экскреции



Фиг. 13. Типы экскреции у 6 индивидов [2].

Пунктирная линия представляет среднюю экскрецию по группе (содержание данного компонента в миллиграммах на 1 мг креатинина); вертикальные столбики — отношение индивидуальной средней к групповой средней. А и Б — два близнеца; В и Г — женщины; Д и Е — мужчины. I — глюкоза; II — креатин; III — глутаминовая кислота; IV — серин; V — аланин; VI — глицин; VII — лизин.

близко совпадали, все другие исследуемые имели отличающиеся друг от друга типы экскреции. Задачей этой работы было точное установление индивидуальных различий; различия между индивидами и колебания

у каждого индивида были тщательно изучены статистическими и другими методами.

На фиг. 13 представлены средние значения для каждого индивида; в некоторых случаях число проб было небольшим (7—12), но чаще среднее выводилось на основании 25—50 проб. Подобные результаты получались в нашей лаборатории очень часто, а потому не возникает никакого сомнения в том, что моча каждого индивида имеет свои отличительные особенности.

Столь же обширные исследования (с участием близнецов), проведенные в Институте изучения изменчивости человека при Колумбийском университете, доказывают влияние генетических факторов на выделение определенных аминокислот [5, 6]. Сэттон и Ванденберг [4] также исследовали изменчивость типов экскреции у человека.

При интерпретации этого явления возникает вопрос — объясняются ли наблюдаемые различия в составе мочи просто различиями в функции почек (что было бы интересно само по себе) или причины их следует искать глубже.

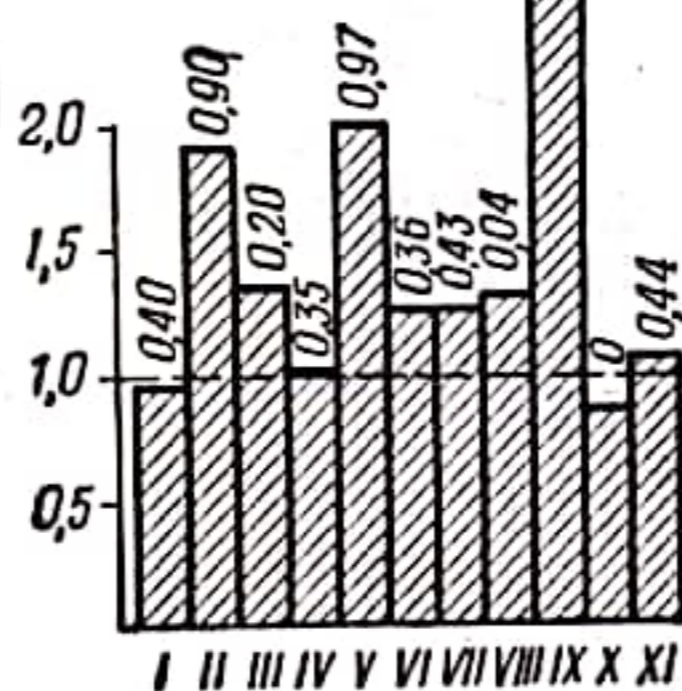
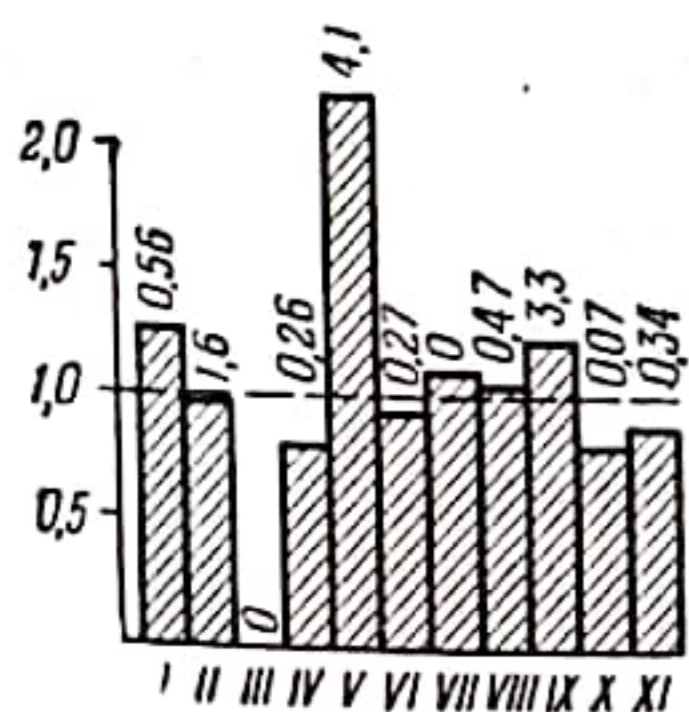
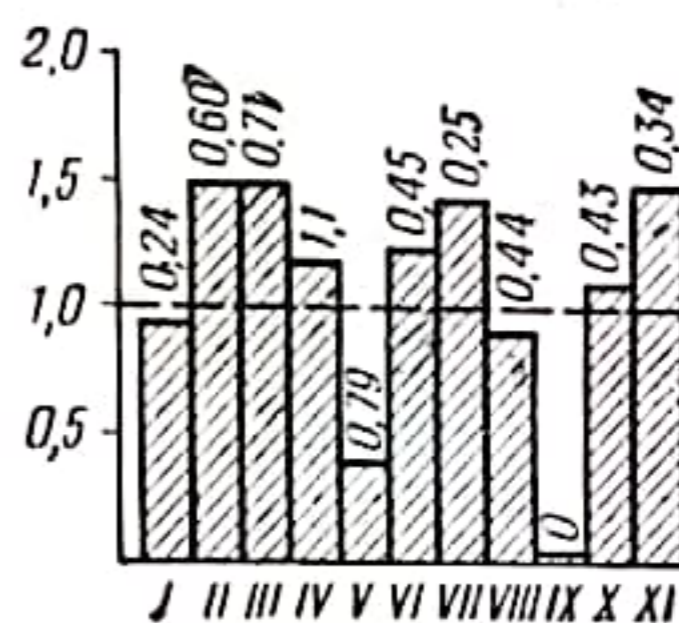
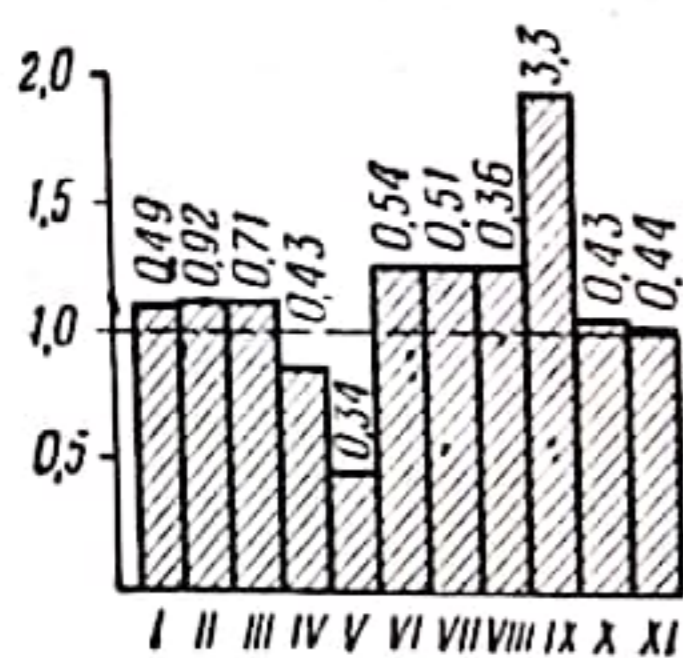
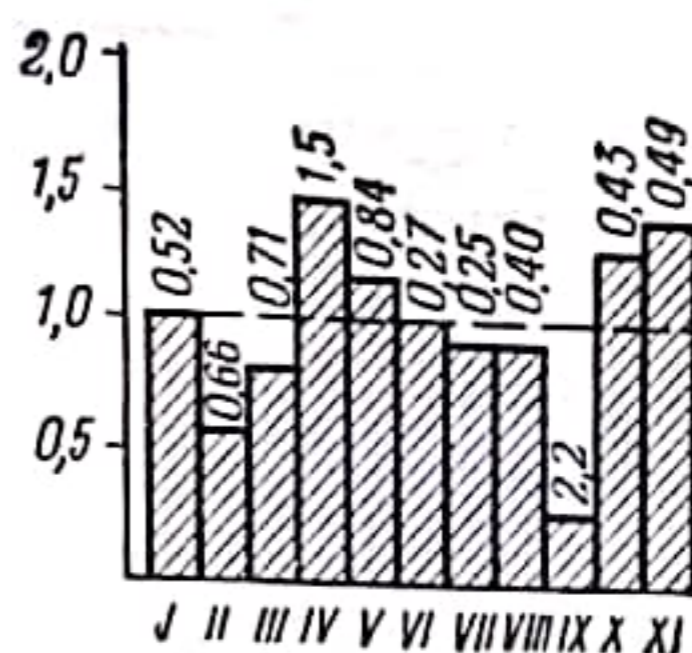
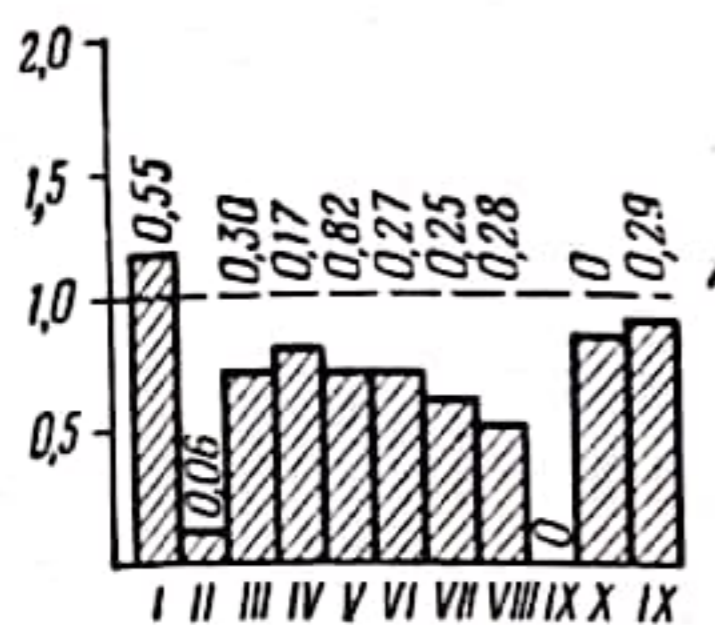
Почки, очевидно, не могут быть целиком ответственны за эти явления; это подтверждается различиями в типах слюны. По крайней мере в одном случае была установлена корреляция между типами мочи и слюны. У женщины Г (см. фиг. 13), в моче которой выделялось во много раз больше лизина, чем в моче женщины В, содержание лизина в слюне (21 проба) также было в 10 раз выше, чем в слюне женщины В (24 пробы). Однако значение различий в почках в качестве причины, вызывающей изменчивость выделения специфических веществ, не следует преуменьшать, как это показано в прекрасной статье Гарриса [7].

Многие из материалов, приведенных в предыдущих главах на тему о различиях в составе и активности ферментов, непосредственно относятся к рассматриваемой проблеме и подтверждают концепцию о том, что типы экскреции обусловлены, по крайней мере частично, отличительными особенностями в основных биохимических процессах организма (различные скорости специфических реакций), особенностями, присущими каждому индивиду.

При интерпретации приведенных данных возникает также вопрос о том, не являются ли различия в составе мочи простым отражением различий в пище, поскольку исследованные индивиды получали произвольно выбранную диету. Диетические факторы, без сомнения, оказывают влияние на состав мочи, но они не являются решающими. Надо, однако, отметить, что если бы даже указанные различия и вызывались исключительно выбором пищи, то они все же представляли бы определенный интерес. Выбор пищи не обязательно диктуется капризом или привычкой; он может быть обусловлен различиями в физиологических потребностях организма.

Изучение изменчивости в типах мочи близнецов [5, 6] свидетельствует о том, что особенности в составе пищи не являются непосредственной причиной различий в составе выделяемой мочи. Имеются и другие дополнительные доказательства в пользу того же вывода. Два опыта, проведенных в нашей лаборатории [8, 9] на индивидах, получавших одинаковую диету, показали, что индивидуальные типы экскреции неизменно сохранялись, по крайней мере по некоторым показателям. Известно также, что у грудных детей в возрасте нескольких месяцев, т. е. в том возрасте, когда они получают преимущественно молочную диету, типы экскреции отличаются в такой же степени, как у взрослых [10].

Еще более убедительные доказательства существования типов экскреции, не зависящих от диетических различий, дали опыты на животных, получающих одну и ту же диету [11]. Индивидуальные типы экскреции 7 крыс представлены на фиг. 14. Приведенные данные указывают, что различия в выделении некоторых веществ, особенно фосфора, аспарагиновой кислоты, таурина и лизина, крайне велики даже у тех животных, которые получают совершенно одинаковую пищу. Эти особые типы экскреции были выбраны из большого числа других в связи с наблюдаемыми интересными отклонениями. В другой работе [12] было найдено, что хотя внутри отдельных линий животных имеются отличия в типах экскреции, тем не менее внутри близких инбредных линий существует значительное сходство: у каждой из близких инбредных линий имеется свой



Фиг. 14. Типы экскреции у отдельных крыс [11].

Вертикальные столбики представляют отношение средней индивидуальной экскреции (выраженной в миллиграммах на 1 мг креатинина) к среднему компоненту мочи (выраженной в миллиграммах на 1 мг креатинина) по всей группе крыс. Пунктирная линия представляет среднюю экскрецию по группе. Число на вершине столбика показывает стандартное отклонение по той же шкале.

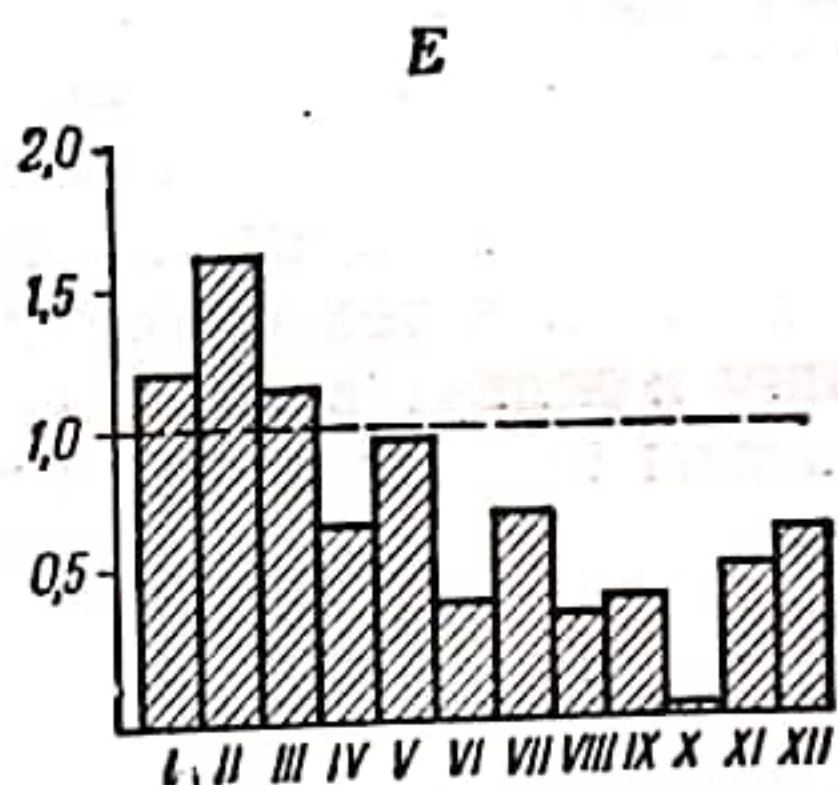
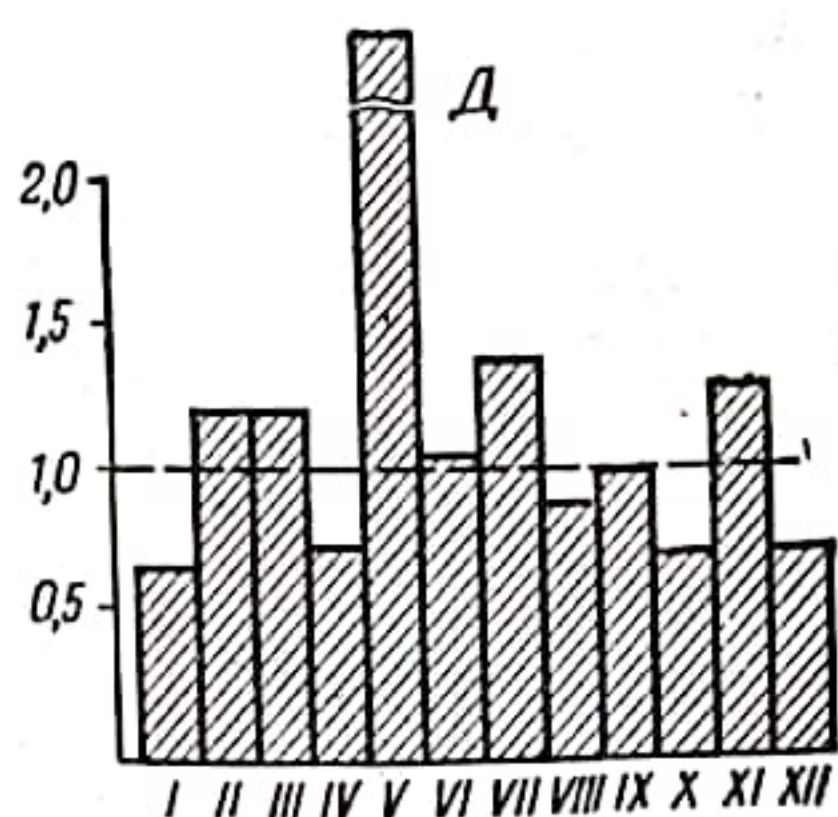
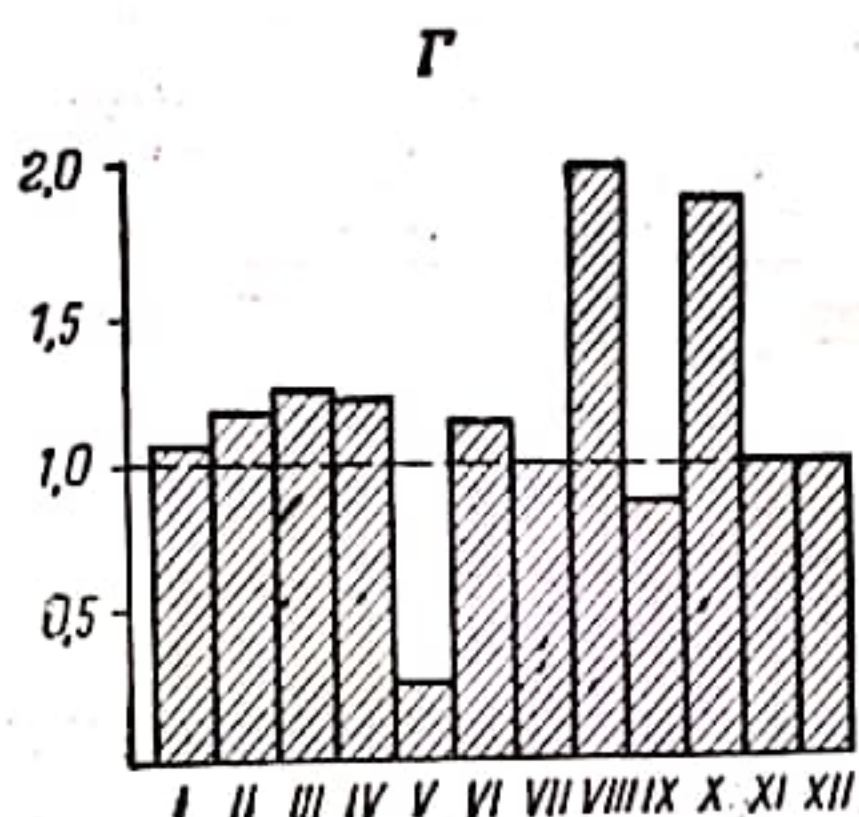
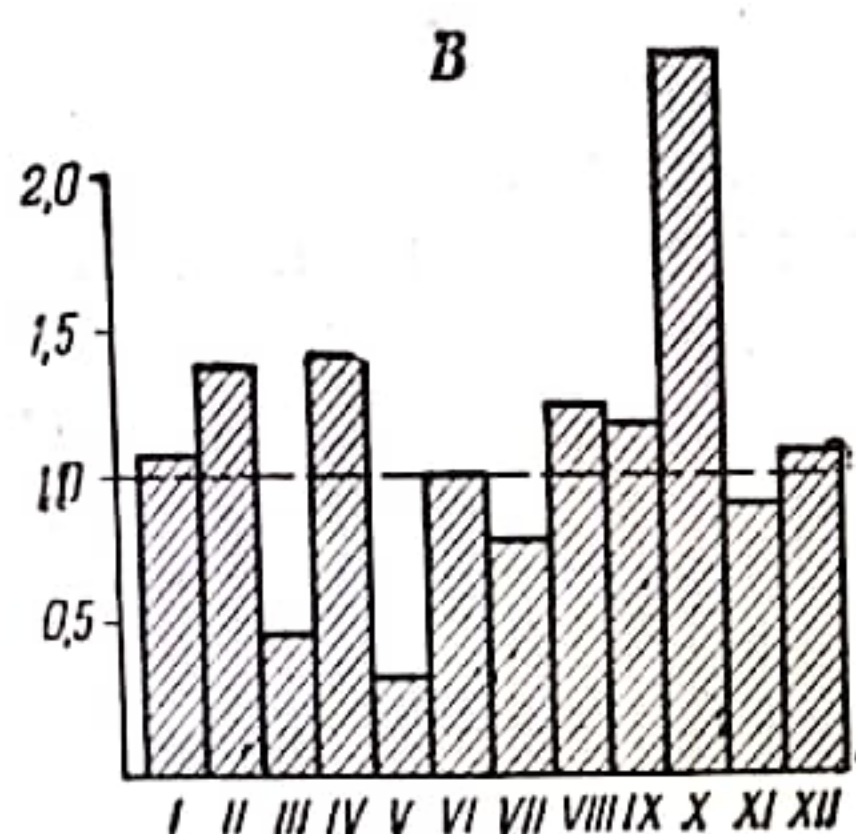
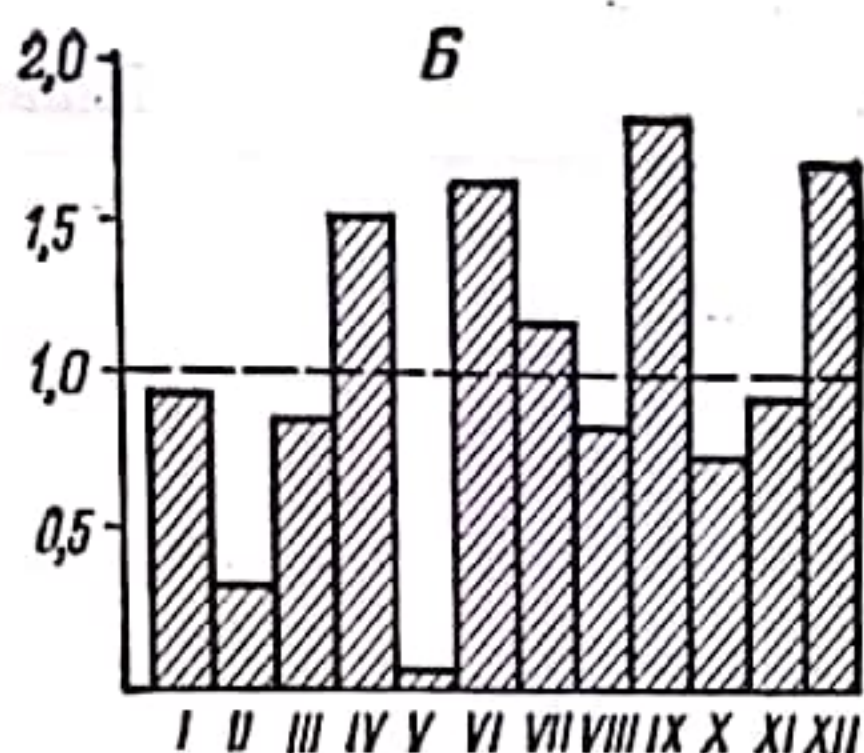
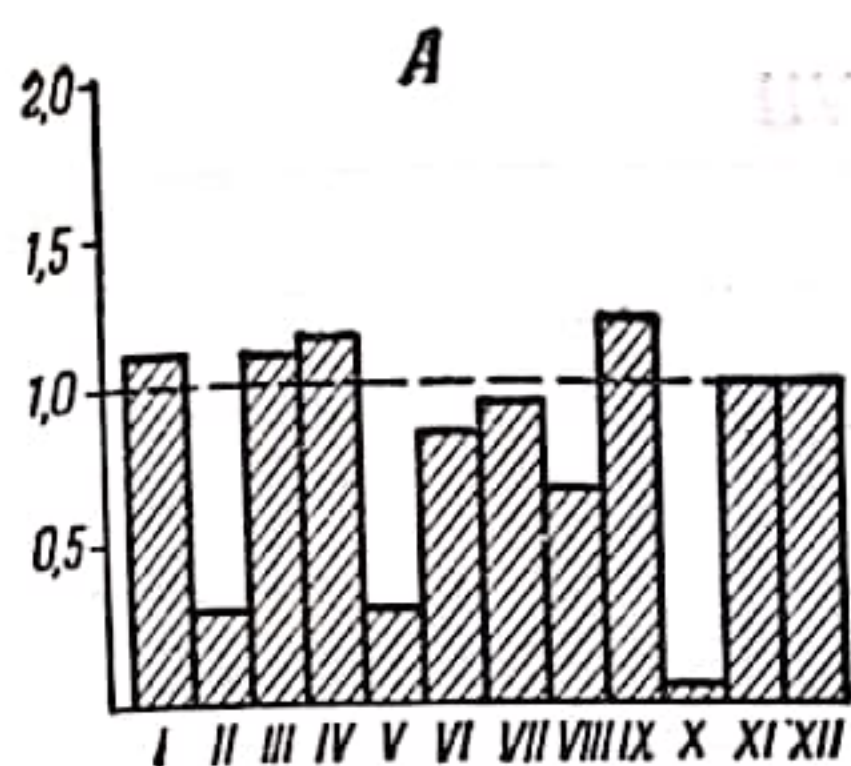
I — креатинин; II — фосфор; III — аспарагиновая кислота; IV — глутаминовая кислота; V — таурин; VI — аланин; VII — интраллин; VIII — метионинсульфоксид\*; IX — лизин; X — валин; XI — лейцин.

\* После того как эта статья была готова к печати, выяснилось, что вещество, первоначально идентифицированное как метионинсульфоксид, на самом деле представляет собой  $\beta$ -аминоизомасляную кислоту.

характерный тип экскреции (фиг. 15). Так, например, было установлено, что одна линия (Iowa 65—76) практически не выделяет таурина в моче; другая (Fischer 344) выделяет относительно очень большие количества таурина; третья (Iowa 25—32), в отличие от всех других исследованных линий, практически не выделяет лизина, а четвертая (Piebald), также в отличие от всех других, почти вовсе не выделяет лейцина.

Эти данные ясно показывают, что даже в тех случаях, когда диета животных одинакова, их типы экскреции могут быть резко различными. Результаты исследования различных инбредных линий свидетельствуют о том, что различие в типах экскреции определяется в первую очередь наследственностью. Для того чтобы изучить процесс наследования по каждому отдельному признаку, требуются крайне обширные генетические исследования, но они не имеют особого значения с точки зрения разъяснения феномена биохимической индивидуальности.

При рассмотрении типов экскреции у человека возникает вопрос об их постоянстве в течение жизни. На этот вопрос мы не можем дать однозначного ответа, потому что типы экскреции не исследовались достаточно продолжительное время. Однако одна из женщин находилась у нас под наблюдением примерно в течение 5 лет; за это время она вышла замуж и родила ребенка. Отличительная черта ее типа экскреции, а именно выделение больших количеств лизина, сохранялась в течение всего этого периода. Во время беременности наблюдались значительные изменения в некоторых показателях (например, в выделении гистидина), но все это возвратилось к норме после родов. По-видимому, серьезные заболевания могут на время существенно изменить тип экскреции и, конечно, в некоторых случаях такие изменения могут быть необратимы. Однако имеющиеся в нашем распоряжении данные приводят нас к выводу, что типы экскреции имеют тенденцию сохраняться у относительно здоровых людей, по крайней мере в течение ряда лет. Факты существования резко отличительных типов экскреции у грудных детей и совпадения в типах экскреции у близких инбредных линий крыс (а также



Фиг. 15. Типы экскреции у крыс различных линий [12].

Вертикальные столбики представляют отношение средней экскреции данного компонента мочи (выраженной в миллиграммах на 1 мг креатинина) у крыс данной линии к средней экскреции у крыс всех линий. Пунктирная линия представляет среднюю экскрецию для всех линий.

А—Е—разные линии крыс. I—креатинин; II—фосфор; III—аспарагиновая кислота; IV—глутаминовая кислота; V—таурин; VI—аланин; VII—цитруллин; VIII—метионинсульфоксид\*; IX—валин; X—лизин; XI—лейцин; XII—среднесуточное потребление спирта всеми крысами данной линии в миллилитрах на 100 г веса тела.

\* После того как эта статья была готова к печати, выяснилось, что вещество, первоначально идентифицированное как метионинсульфоксид, на самом деле представляет собой  $\beta$ -аминоизомасляную кислоту.



у идентичных близнецов человека) свидетельствуют о том, что тип экскреции у взрослого человека вовсе не определяется только перенесенными заболеваниями и теми условиями, в которых протекает его жизнь.

Из других лабораторий также поступают многочисленные сообщения, подтверждающие приведенные данные об индивидуальных различиях в составе мочи. К сожалению, в этих исследованиях редко прибегают к взятию повторных проб от одного и того же индивида.

Вудсон и его сотрудники [3], а также другие авторы [14, 15] с помощью микробиологических методов установили большие колебания в выделении аминокислот. Штейн [16] показал большой размах изменчивости выделения аминокислот при цистинурии. Имеются также данные по выделению креатинина и креатина, которые подтверждают наш вывод об индивидуальности типов экскреции [17—19].

Индивидуальные различия в составе минеральных компонентов мочи подтверждены работами Риссинга и Эрнрута. Риссинг [20] нашел у трех субъектов почти 7-кратные различия в содержании натрия в моче; Эрнрутс [21] при исследовании 22 женщин нашел 9-кратные различия в выделении калия во время беременности. Мэйси [22] установил, что рН мочи подвержен не только суточным колебаниям, но изменяется от ребенка к ребенку даже и в тех случаях, когда дети едят одну и ту же пищу и живут в одинаковых условиях. Подобные же результаты были получены в нашей лаборатории и в некоторых других лабораториях [4].

Выделение тиамина, по-видимому, меняется от индивида к индивиду [23]. Такие же данные имеются и относительно других хорошо известных витаминов группы В [24]. Наблюдаемые различия в выделении соединений, близких к никотиновой кислоте, хорошо подтверждают существование индивидуальных типов экскреции [25, 26]. В работе, не связанной с установлением индивидуальных различий и индивидуальных типов экскреции, было найдено, что выделение с мочой витамина В<sub>12</sub> фолевой кислоты и цитроворум-фактора варьирует у разных индивидов даже на одинаковой диете в широких пределах (в 2—9 раз) [27].

В отношении экскреции стероидов имеется большое количество данных. Все они согласуются с представлением о высокой индивидуальности [28—31] типов экскреции, хотя сами эти типы, особенно среди так называемых «нормальных» людей, не очень часто подвергались исследованию. Выше мы уже ссылались на большую и убедительную работу Добринера и его сотрудников, в которой исследовалось выделение стероидов разными индивидами. При определении отдельных стероидов был установлен очень большой размах изменчивости в их выделении и существование четко обособленных типов экскреции у отдельных людей.

Количество выделяемого пепсиногена специфично для каждого индивида. Найденные пределы колебаний в выделении пепсиногена составляют 0—136 единиц в 1 час [32]. Активность кислой фосфатазы в моче мужчин колеблется в пределах от 5 до 310 единиц. Женщины выделяют меньше этого фермента — от 5 до 70 единиц [33].

Существование специфических типов выделения, очевидно, не ограничивается мочой. В одной работе было найдено, что у нормальных индивидов при постоянной диете выделяется характерный для каждого из них процент азота в кале. На протяжении двух следующих друг за другом лет один индивид выделял в кале соответственно 7,02 и 7,89% потребляемого азота; у другого индивида выделялось 8,72 и 10,02%, у третьего — 8,52 и 8,93% и у четвертого — 13,0% (только 1 год) [34].

В заключение можно сказать, что данные, собранные при изучении экскреции, указывают на значительные различия в скорости специфических реакций у разных индивидов и на наличие у каждого индивида резко отличных биохимических особенностей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Garrod A. E., *Lancet*, December 13, 1902, p. 1620.
2. Berry H. K., Cain I., Rogers L. L., *Univ. Texas. Publ.*, 5109, 150—156 (1951).
3. Berry H. K., *Am. J. Physical Anthropology.*, 11, (n. s.), 559—576 (1953).

4. Sutton H. E., Vanderberg S. G., *Human Biology*, 25, 318—332 (1953).
5. Berry H. K., Dobzhansky Th., Gartler S. M., Levine H., Osborne R. H., *Am. J. Human Genet.*, 7, 93—107 (1955).
6. Gartler S. M., Dobzhansky Th., Berry H. K., *Am. J. Human Genetics*, 7, 108—121 (1955).
7. Harris H., *An Introduction to Human Biochemical Genetics*, Cambridge University Press, London and New York, 1953.
8. Thompson R. C., Kirby H. M., *Arch. Biochem.*, 21, 210—216 (1949).
9. Sutton H. E., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 173—180 (1951).
10. Berry H. K., Cain L., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 165—172 (1951).
11. Reed J. G., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 139—143 (1951).
12. Reed J. G., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 144—149 (1951).
13. Woodson H. W., Hier S. W., Solomon J. D., Bergeim O., *J. Biol. Chem.*, 172, 613—618 (1948).
14. Hier S. W., Bergeim O., *J. Biol. Chem.*, 163, 129—135 (1946).
15. Dent C. E., *Biochemical Society Symposia*, Cambridge, № 3, 34—51, 1949.
16. Stein W. H., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 78, 705—708 (1951).
17. Wilder V. M., Morgulis S., *Arch. Biochemistry and Biophysics*, 42, 69—71 (1953).
18. Clark L. C., Jr., Thompson H. L., Beck E. I., Jacobson W., *Am. J. Diseases Children*, 81, 774—783 (1951).
19. Clark L. C., Jr., Thompson H. L., Beck E. I., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 62, 576—583 (1951).
20. Ryssing E., *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 3, 17—32 (1951).
21. Ehrnrooth C. A., *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 2, 217—227 (1950).
22. Macy I. G., *Nutrition and Chemical Growth in Childhood*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., and Baltimore, Md., 1942, Vol. I.
23. Mickelsen O., Caster W. O., Keys A., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 62, 254—258 (1946).
24. Sarett H. P., *J. Nutrition*, 47, 275—287 (1952).
25. Melnick D., Robinson W. D., Field H., Jr., *J. Biol. Chem.*, 136, 131—144 (1940).
26. Melnick D., Robinson W. D., Field H., Jr., *J. Biol. Chem.*, 136, 145—156 (1940).
27. Register U. D., Sarett H. P., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 77, 837—839 (1951).

28. Tompsett S. L., J. Clin. Endocrinol., 11, 61—66 (1951).
29. Dingemanse E., Huis L. G., см. T. Velt and S. Lore Hartogh-Katz, J. Clin. Endocrinol., 12, 66—85 (1952).
30. Sandberg A. A., Nelson D. H., Glenn E. M., Tyler F. H., Samuels L. T., J. Clin. Endocrinol. Metabolism, 13, 1445—1464 (1953).
31. Brown W. D., M. A. thesis, The University of Texas, 1951.
32. Janowitz H. D., Levy M. H., Hollander F., Am. J. Med. Sci., 220, 679—682 (1950).
33. Altschule M. D., Parkhurst B. H., Zager G. R., Tech. Bull. of the Registry of Med. Technologists, 21, 480—483 (1951).
34. Toscani V., Whedon G. D., J. Nutrition, 45, 119—130 (1951).
35. Garrod A. E., Inborn errors of metabolism, 2nd ed., London, H. Frowde and Hodder and Stoughton, 1923.

## Глава VIII

### *Реакция организма на фармакологические препараты*

Изменчивость в реакциях организма на лекарственные вещества наблюдалась с того времени, как эти вещества начали систематически испытывать. Эта изменчивость считалась «биологической» и рассматривалась как неизбежное зло всеми теми, кто стремился поставить фармакологию на строгие научные основы. Много внимания обращалось на математическую обработку полученных данных и очень мало — на выяснение основных причин этой изменчивости. Кранц и Карр [1] открыто признали: «механизм идиосинкразии не выяснен».

Не всегда отдают себе полностью отчет в том, что, когда лекарство вызывает определенный физиологический эффект, то этот эффект есть результат *взаимодействия* между лекарством и каким-то элементом (или элементами) реагирующей системы. Химия самого лекарства часто достаточно хорошо изучена, но химизм живой системы, с которой оно реагирует, в большинстве случаев остается неясным. Особенно часто так обстоит дело, когда биохимическая изменчивость достигает той степени, о которой мы говорили выше. Часто невозможно точно определить, какой фермент или ферменты или какие продукты обмена включаются во взаимодействие. В сложном организме со многими органами и тканями часто невозможно выяснить, какие органы или ткани принимают участие в тех или иных процессах.

Любопытно указание Кларка [2] о том, что связь между эффектом и дозой в тех случаях, когда в качестве тест-объекта используется целое животное, оказывается проще, чем при использовании отдельных тканей, например эпидермиса. Кларк предполагает, что простота эта кажущаяся, а не реальная, так как на целом животном эффект от лекарства есть результат сум-

мирования большого числа различных варьирующих активностей.

В основном это напоминает картину, с которой мы уже встречались при сопоставлении общего выделения кетостероидов и выделения отдельных идентифицированных кетостероидов. Различия между индивидами по общему выделению кетостероидов были 3-кратными, а по выделению, например, андростерона достигали 35-кратных.

На основе сказанного можно ожидать *относительно* однородного токсического эффекта в серии исследований на целых животных, поскольку у различных животных в реакцию вовлекается много разных органов и тканей и всегда имеется шанс, что резистентность одной ткани будет компенсирована восприимчивостью другой. В предыдущих главах мы отмечали, что каждый индивидуальный организм представляет собой координированную систему органов и тканей, отличающихся (количественно) по величине, составу и ферментному оснащению. Следовательно, мы вправе ожидать наибольших индивидуальных различий в тех случаях, когда параллельно будут использоваться отдельные ткани от разных животных. Это иллюстрирует один из важных для нашего обсуждения принципов. При рассмотрении *деталей* процесса можно рассчитывать получить более веские доказательства биохимической индивидуальности, чем в тех случаях, когда мы имеем дело с суммарными процессами.

Использование при фармакологических исследованиях животных, полученных путем тесного инбридинга, способствует, конечно, уменьшению размаха изменчивости. Другим фактором, действующим в том же направлении, является выбор лекарств для эксперимента. Исследователь при изучении лекарств всегда имеет в виду свою конечную цель, а именно практическое их использование, и, следовательно, лекарства с относительно однородным действием неизбежно изучаются более тщательно, чем те, которые дают неустойчивые результаты. Если бы было возможно исследовать все вещества, потенциально пригодные в качестве лекарственных средств, то, без сомнения, обнаружилась бы

большая изменчивость действия, чем при исследовании ряда допущенных к употреблению медикаментов.

Когда действие простых веществ (даже тех, которые тесно связаны с жизненными процессами) испытывается на организме, результаты могут сильно варьировать в зависимости от наследственности данного организма. Так, например, у дрозофилы существуют штаммы, чувствительные и устойчивые к двуокиси углерода. Особи одних штаммов могут часами находиться в контакте с чистой двуокисью углерода без всякого для себя вреда, тогда как особи других штаммов при этих условиях обычно гибнут от наркоза, а если и оживают, то лишь с нарушенной координацией движений и частичным или полным параличом некоторых ног [3]. Поскольку местом поражения при действии двуокиси углерода, по-видимому, является грудной ганглий, между двумя штаммами должны быть большие биохимические различия, определяющие разницу в чувствительности этого ганглия к двуокиси углерода. То обстоятельство, что наследственные механизмы, участвующие в этих явлениях, еще не известны, не может быть использовано для оспаривания самого факта существования разительной биохимической изменчивости. Имеется ряд клинических данных, в том числе и зарегистрированные случаи смерти при даче углекислоты, которые показывают, что люди также сильно отличаются по своей реакции на это соединение.

Интересные наблюдения были проведены над мышами, случайно подвергшимися действию паров хлороформа. Было, например, установлено, что самки мышей значительно более устойчивы к отравлению хлороформом, чем самцы; ни одна самка не погибла при условиях, в которых погибли все самцы-производители в одной из колоний (линии СЗН и СЗНf). Самцы мышей другой линии оказались более устойчивыми, но и здесь смертность была высокой.

При экспериментальном испытании мышей линии СЗН у отдельных животных также проявлялась некоторая изменчивость: самцы после 2-часовой экспозиции при данной концентрации жили от 2 до 11 дней, а самки при тех же условиях — от 42 до 60 дней [4].

Индивидуальные различия проявились и в группе из 78 мужчин, случайно попавших в атмосферу четыреххлористого углерода. Автор, описывающий этот случай, пишет: «Непонятно, почему 15 мужчин из 78, подвергшихся воздействию паров четыреххлористого углерода, пострадали от отравления, причем шестеро настолько тяжело, что их пришлось отправить в больницу. Все это были люди белой расы, примерно одного возраста (с разницей 5—8 лет) и хорошего здоровья... Все 15 отравившихся находились в атмосфере четыреххлористого углерода в течение 3—8 час.; однако действию этого яда в течение того же или даже еще более продолжительного времени подвергались и многие из тех, у кого не обнаружилось никаких симптомов отравления» [5]. В свете наших представлений основой этих различий является всегда имеющая место биохимическая индивидуальность.

Относительно простое вещество, а именно этиловый спирт, как известно, оказывает резко различное действие на разных людей [6].

Нагль [7] нашел, что на некоторых людей 7 г спирта оказывает такое же действие, как 70 г на других. Джеттер [8], изучив 1000 случаев с помощью объективных тестов, сделал вывод, что у 10,5% людей интоксикация наступает тогда, когда уровень спирта в крови достигает 0,05%, а 6,7% остаются трезвыми, когда содержание спирта в крови доходит до 0,40%. Остальные 82,8% занимают промежуточное положение. Некоторые из этих различий вызваны, вероятно, адаптивными изменениями, но, очевидно, существует и значительная врожденная разница.

Поразительное явление, которое, по-видимому, объясняется биохимической индивидуальностью, представляет собой патологическая интоксикация спиртом. Это явление встречается как у пьющих, так и у непьющих людей. В типичных случаях человек впадает в состояние неистовства, в котором он бывает способен совершить преступление. Затем он засыпает и после длительного сна совершенно не помнит того, что делал в момент опьянения [9].



Этот специальный тип опьянения вызывается отнюдь не каким-либо особым спиртным напитком и даже не всегда чрезмерно большим количеством алкоголя. К счастью, патологическая интоксикация спиртом встречается редко и лишь у немногих людей. Быть может, некоторые люди особенно к ней чувствительны и подвержены повторным приступам (это, без сомнения, следует уже расценивать как алкогольный психоз); в настоящее время мы твердо знаем только одно — что лишь немногие люди проявляют такую крайнюю чувствительность.

По-видимому, термин «патологическая интоксикация» применим только к крайним случаям. При менее резких проявлениях, по существу, имеется та же болезнь, только на нее не обращают должного внимания. Хорошо известно, что влияние спирта на разных людей часто очень специфично: одни впадают в сонливость, на других находит тоска, третьи веселятся, четвертые начинают буйствовать. Патологическая интоксикация у некоторых индивидов, которые по своему складу предрасположены к ней, может возникать при особых состояниях их эндокринной системы и обмена.

В одном исследовании, проведенном всего на 6 индивидах, было найдено, что скорость исчезновения спирта из крови может различаться у разных индивидов вдвое [10]. При испытании большего числа людей пределы, вероятно, будут еще больше. Способность спирта вызывать спазмы пилорической части желудка и тошноту настолько сильно проявляется у некоторых людей, что они надежно защищены от пьянства — даже небольших количеств спирта достаточно, чтобы вызвать у них рвоту.

Любопытным признаком различий в реакции разных людей на спирт может служить реакция на внутрикожные инъекции небольших количеств (0,03 мл) 60-процентного спирта [11]. У всех людей это вызывает локализованную припухлость около 1 см в диаметре, но реакция в области, окружающей эту припухлость, сильно варьирует от индивида к индивиду. В 18% исследованных случаев эта область вообще не затрагива-

лась. В остальных случаях наблюдалось воспаление — от бледно-розового узкого ободка до ярко-красного кольца диаметром 4 см.

Рихтер [12] нашел у 72 детей в возрасте от 4 до 10 лет большие различия в реакции на спиртовые растворы. Большинству из них растворы спирта с концентрацией выше 10—15% не нравились, но шести детям показались вкусными пробы, содержавшие до 50% спирта. Эффект хронического потребления спирта также сильно варьирует. Флеминг [13] привел в качестве примера одного человека, умершего в возрасте 93 лет, который в течение последних 60 лет своей жизни выпивал каждый день по кварте шотландского виски, все это время успешно занимаясь своими делами. Этот индивид, очевидно, был очень устойчив к токсическому действию спирта. Другую крайность представляют алкоголики, которые иногда погибают от злоупотребления алкоголем уже в 30-летнем возрасте. Потребность в употреблении алкоголя, так же как и устойчивость к его действию, сильно варьирует у разных индивидов. Все виды психозов могут развиваться в результате употребления спирта у тех, кто по своему складу имеет к этому предрасположение [14, 15].

Нужно отметить, что наши сведения о врожденных индивидуальных различиях реакции людей на алкоголь, основанные на экспериментах, относительно скудны. Такие данные должны основываться на повторных испытаниях одних и тех же индивидов, а это делается лишь в очень редких случаях.

Изучение «нормальной» реакции на спирт может оказаться бесплодным, коль скоро, как мы предполагаем, врожденные различия между людьми определяют характер всех проблем, связанных с влиянием спирта на здоровье человека.

Любопытный пример испытания простого яда показывает, какую большую изменчивость можно обнаружить при систематическом исследовании людей. Персигваль (см. [16]) определял минимальные концентрации хлористой ртути, способные вызвать у человека раздражение кожи. Всего он обследовал 35 человек. Из них один человек реагировал при наложении препарата

концентрацией  $1 : 10^5$ ; другой — на концентрацию  $3 : 10^5$ ; 5 человек реагировали на концентрацию  $10 : 10^5$ ; 11 человек — на концентрацию свыше  $30 : 10^5$ ; 13 человек — на концентрацию свыше  $100 : 10^5$ ; 4 человека не реагировали ни на одну из испытывавшихся концентраций.

В этой маленькой группе из 35 человек мы находим 100-кратные различия, если даже исключить тех 4 индивидов, у которых вызвать реакцию может, очевидно, лишь какая-то еще более высокая концентрация хлористой ртути. При изучении адекватных выборок из достаточно характерных популяций человека различия, без сомнения, были бы больше 100-кратных.

Причины такой изменчивости в реакции кожи на хлористую ртуть нам еще не вполне ясны, но, безусловно, она связана с индивидуальностью, корни которой скрыты в гистологических и биохимических различиях.

Недавно было показано, что борная кислота при местном применении у некоторых грудных детей оказывает токсическое действие. Борную кислоту издавна применяют при уходе за детьми. Тем не менее недавно появились сообщения о пяти [17] и трех [18] случаях отравления (из них один со смертельным исходом). Вероятно, причиной различной восприимчивости детей были какие-то количественные различия в их обмене. Опыты с куриными эмбрионами ясно показали решающую роль генетических различий в широкой изменчивости реакции на борную кислоту, раствор которой вводился в инкубируемое яйцо. В этом отношении имеются поразительные породные различия. Борная кислота, по-видимому, реагирует с ферментами, содержащими рибофлавин, и птицы, организм которых требует больше рибофлавина, очевидно, более восприимчивы к отравлению борной кислотой в тех условиях, в которых проводились опыты [19].

Расовые различия в восприимчивости к солям хрома наблюдались у индустриальных рабочих, подвергающихся опасности такого отравления. У белых рабочих моложе 55 лет частота заболевания, продолжавшегося свыше 8 дней, составляла 86,2 случая на тысячу; у рабочих других рас — 156,7 случая на тысячу [20].

Важность биохимической индивидуальности выявляется при анализе влияния различных алкалоидов. Эти агенты используются в течение долгого времени, и их фармакология относительно хорошо известна.

Иллюстрацией изменчивой реакции на никотин может служить реакция у тлей. В одном из опытов 2% популяции насекомых погибли или сильно ослабели при воздействии 0,0001 М раствора никотина, 48% — при концентрации 0,0025 М и 98,5% — при 0,012 М. Таким образом, концентрация никотина, необходимая для того, чтобы подействовать на насекомых (в равной мере), различается для разных особей более чем в 120 раз [21]. Фармакология никотина применительно к млекопитающим значительно более сложна, и его эффект трудно предсказать, частично из-за многостороннего действия никотина на организм. Влияние никотина на людей также различно, но оно надлежащим образом не исследовалось отчасти, вероятно, потому, что медикам хорошо известно, насколько редко амблиопия и болезнь Бюргера возникают непосредственно из-за употребления никотина [22].

Алкалоид физостигмин представляет интерес, потому что он, как известно, подавляет активность специфического фермента — холинэстеразы. Содержание этого фермента в форменных элементах и плазме крови у разных индивидов различно [71], и поэтому можно ожидать, что действие физостигмина будет варьировать в зависимости от характерного для данного индивида содержания холинэстеразы. Хотя этот алкалоид часто вызывает нежелательные побочные реакции, его действие на отдельных людей (особенно в сопоставлении с содержанием холинэстеразы в отдельных тканях) не было достаточно хорошо изучено.

Известно, что морфий вызывает у человека множество различных побочных реакций, которые варьируют от индивида к индивиду. При сравнительном изучении эффекта некоторых лекарств на 29 здоровых студентах с использованием в качестве контроля физиологического раствора было найдено, что морфий вызывал тошноту у 18 человек, сонливость — у 16, состояние

опьянения — у 9, головокружение — у 13, зуд — у 9 и неразборчивую речь — у 7 человек [23].

Известно также, что склонность к морфинизму у разных индивидов различна, и иногда это лекарство, вместо того чтобы вызывать депрессию у тех, кому оно вводится, вызывает у них состояние возбуждения.

При изучении хронического отравления морфием у собак была отмечена большая изменчивость не только непосредственного эффекта алкалоида, но также и тех последствий, которые наблюдались при прекращении его введения после того, как его вводили в течение нескольких месяцев [24]. Изменчивость исходной реакции собак на введение морфия была показана в другой работе [25], где у одной собаки (№ 15) было обнаружено сужение зрачка (с 8 до 5 мм), некоторое замедление пульса (с 130 до 108) и значительное уменьшение частоты дыхания (с 150 до 40). У другой собаки (№ 20) зрачок не сужался (6 мм до и после введения), но значительно замедлялся пульс (с 120 до 50) и сильно *повышалась* частота дыхания (с 42 до 96). У третьей собаки (№ 45) было обнаружено слабое расширение зрачка (с 7 до 8 мм), замедление пульса (с 138 до 96) и более чем 4-кратное увеличение частоты дыхания (с 43 до 180).

Одним из наиболее четких примеров биохимической индивидуальности в реакции на алкалоиды может служить реакция кроликов на атропин, и в особенности различная способность их крови и тканей разрушать атропин путем гидролиза [26]. В организме некоторых кроликов атропин быстро гидролизуется, так что эти животные могут поедать листья белладонны без всякого для себя вреда. Этот факт особенно интересен, ибо доказано, что способность кроликов образовывать атропинэстеразу передается по наследству [27].

Когда атропин дается человеку в сублетальных дозах, то большая его часть быстро выделяется в неизменном виде.

В одной работе [28] было установлено, что только у 25% исследованных больных с язвой желудка желудочная секреция после введения атропина понижается, причем действие алкалоида сопровождалось различными

токсическими симптомами. Авторы пришли к заключению, что эти симптомы зависят не столько от дозы или от активности реагирующих клеток, сколько от чувствительности всего организма к действию лекарства. По-видимому, это как раз тот случай, где биохимическая индивидуальность играет особенно большую роль. Вероятно, различия людей в отношении их реакции на действие алкалоидов наследственны. Любопытно, однако, что дети и животные-сосунки часто хорошо переносят относительно высокие дозы атропина. У крольчат фермент, вызывающий гидролиз атропина, не появляется в крови до 2-месячного возраста. Эти данные подчеркивают, что процессы развития сопровождаются изменениями в процессах обмена и что как те, так и другие могут находиться под генетическим контролем.

В предыдущей главе указывалось на большую изменчивость эндокринных типов. Можно было поэтому ожидать соответствующей изменчивости и в чувствительности к гормональным и лекарственным препаратам, влияющим на эндокринную систему.

Метилтиоурацил, который используется для лечения гипертиреоза, может служить подходящим примером. Стиррет и другие [29], обследовав 70 человек, установили, что у 7 из них это лекарство вызывало токсические реакции: тошноту (2 случая), желтуху [3], рвоту (2), лихорадку (1), изменение лейкоцитарной формулы (1), выпадение волос (1), влагалищные кровотечения (1) и набухание связок (1). Количество лекарства, необходимое для того, чтобы довести содержание йода, связанного с белком плазмы, до «нормального» уровня, колебалось от 0,05 до 0,6 г в сутки.

При введении людям адреналина в дозе 20  $\mu\text{г}/\text{мин}$  легочная вентиляция увеличивается на 13—153%. Усиление потребления кислорода в результате введения тех же количеств адреналина колеблется от 19 до 56% [30]. Норадреналин в той же дозе вызывает повышение легочной вентиляции на 39—70%, а изменения в потреблении кислорода колеблются от -23 до +31%.

Функенштейн и др. [31] привели данные о фармакологическом действии этих двух веществ у больных с двумя различными типами психических заболеваний

и представили веские доказательства в пользу того, что у этих больных имеются различные тенденции к выделению каждого из этих гормонов. С большой долей вероятности ( $> 0,01$ ) можно утверждать, что на больных, выделяющих повышенное количество адреналиноподобного гормона, электрошоковая терапия будет оказывать более благоприятное действие.

Если, как уже было показано, существует большая изменчивость в выделении этих родственных гормонов у разных индивидов, то указанные выше различия в их действии на отдельных людей не являются неожиданными.

Как показал Калтер [32], вероятность появления у потомства волчьей пасти в результате введения кортизона беременным самкам мышей неодинакова у различных линий мышей. В том случае, когда 10 мышей линии А 4 раза получали по 2,5 мг кортизона, начиная с 11-го дня беременности, все 36 новорожденных мышат рождались с волчьей пастью. При точно таких же условиях 22 самки линии С57ВL родили 75 мышат, из которых только 14 имели волчью пасть. Различия между линиями при 3-кратном проведении инъекции в различные сроки беременности всегда были достоверными ( $P < 0,001$ ).

Одна из трудностей оценки индивидуальных различий в реакциях организма на препараты гормона связана с недостаточной однородностью этих препаратов. Так, например, при изучении препаратов АКТГ различных марок оказалось, что они существенно отличаются друг от друга [33].

Реакция на введение гистамина, как известно, крайне изменчива. При одинаковых инъекциях гистамина 4 собакам различия в количествах соляной кислоты, секретруемых желудком, были 4-кратными [34].

Инъекции противокклюшной вакцины мышам резко повышают их чувствительность к отравлению гистамином. В табл. 16 приведены данные о смертности у 5 различных линий мышей, получавших разные дозы гистамина после введения противокклюшной вакцины.

Наиболее высокая резистентность обнаружена у мышей линии СF, у которых чувствительность к гистамину

в результате введения противокклюшной вакцины существенно не меняется. LD<sub>50</sub> для мышей этой линии, получавших вакцину, примерно в 200 раз выше, чем для мышей линии TF. Следует отметить, что колебания в чувствительности наблюдаются также и внутри отдельных линий. Например, 2 животных из 10, принадлежавших к линии BF, погибли от 0,125 мг гистамина, а 5 из 10 перенесли в 64 раза бóльшую дозу. Таким образом, внутри этой линии мышей различия в летальной дозе гистамина для отдельных животных оказались 100-кратными.

Таблица 16

Отравление гистамином у различных линий мышей после введения противокклюшной вакцины<sup>1</sup> [35]

Доза гистамина (основание) на 1 мышь, мг	TF	CF	BF	SD <sub>1</sub>	SD <sub>2</sub>
0,031	0/10	0/10	0/10	0/10	0/5
0,125	10/10	0/10	2/10	7/10	0/10
0,5	9/10	1/10	6/10	10/10	1/10
2,0	10/10	1/10	6/10	10/10	3/10
8,0	—	1/10	5/10	10/10	—

<sup>1</sup> Цифры показывают отношение числа погибших животных к общему числу животных, получавших гистамин.

Существование особого раздела медицины — анестезиологии — само по себе указывает на значительную изменчивость действия анестезирующих веществ. Именно это имел в виду Нельсон, когда писал: «Если группа больных достаточно велика, то неизбежны случаи опасных и даже летальных реакций при использовании доз, обычно считающихся безвредными». Конечно, здесь играют роль и такие факторы, как различия в анестезирующих препаратах, различия в методе и скорости их введения, различия в особенностях состояния больного



в момент введения и т. д., однако над всем этим доминируют индивидуальные различия в реакции, проявляющиеся и тогда, когда все остальные факторы поддерживаются, насколько это возможно, неизменными. Причины этой индивидуальной изменчивости относительно мало исследованы, и у некоторых исследователей имеется тенденция к умалению ее значения. Однако предмет этот настолько обширен, что рассмотрение его здесь по необходимости может быть только поверхностным.

Изменчивость, в основе которой лежат, вероятно, биохимические различия, наблюдается также и в реакции на антибиотики. У некоторых индивидов после введения пенициллина этот антибиотик обнаруживается в крови в течение гораздо более длительного времени, чем у других [37]. Процент людей, у которых введение 50 000 единиц пенициллина в течение двух с половиной дней вызывает побочные реакции, довольно значителен [38]. По степени выраженности эти побочные реакции у 28 «нормальных» людей располагались следующим образом: 41 — «слабая», 2 — «средняя», и 7 — «тяжелая». Из 28 индивидов у 26 проявлялась одна из этих реакций; эти цифры не должны, однако, приниматься в расчет, так как некоторые индивиды, получающие инъекции не антибиотика, а только растворителя, дают иногда «слабые» и «средние» реакции, но никогда не дают «тяжелых».

В той же работе в течение двух с половиной дней 27 нормальным молодым людям вводился ауреомицин (150 мг). Всего было отмечено 67 побочных реакций: 58 «слабых», 6 «средних» и 3 «тяжелых». Реакции того или иного типа обнаружались у 20 индивидов из 27. Когда 50 контрольных индивидов получили инъекции растворителя, было отмечено 11 «слабых» и 3 «средних» реакции у 7 человек.

При введении 800 мг бутазолидина в сутки в течение 14 дней или дольше его содержание в крови было специфично для каждого индивида [39]. У 60 индивидов это содержание колебалось от 60 до 150 мг/л, оставаясь постоянным на протяжении всего времени введения в каждом отдельном случае. Отсюда был сделан вывод, что скорость, с которой лекарство метаболизируется, при

данных условиях колеблется от 17 до 35% в день для различных индивидов. Представляет интерес то обстоятельство, что срок «биологического полураспада» этого вещества меняется от вида к виду — 3 часа для кролика, 6 час. для собаки и крысы, 72 часа для человека. Из сказанного выше ясно, что скорость исчезновения этого лекарства из крови весьма различна у разных людей.

Через 8 час. после введения 400 мг фенилиндандиона 10 индивидам его концентрация в плазме колебалась от 6 до 29 мг/л [40]. Время, необходимое для того, чтобы содержание этого препарата в плазме достигло 5 мг/л, колебалось от 9 до 33 час. Повторные анализы у тех же индивидов каждый раз давали аналогичные результаты.

Введение гидразида изоникотиновой кислоты 173 туберкулезным больным в течение 3 месяцев дало следующую картину: отсутствие признаков токсичности у 62%, повышение рефлексов у 13%, тремор конечностей у 12%, судороги ног у 1%, сонливость у 8%, затрудненное мочеотделение у 2%, запоры у 5%, нервозность у 2%, прилив крови к лицу у 2%, кожная сыпь у 2% [41].

Антигистаминные препараты известны как вещества, вызывающие различные побочные реакции. Бенадрил, согласно типичному сообщению [42], вызвал побочные реакции у 133 из 217 больных. У 93 пациентов появлялась сонливость, у 44 — сухость во рту, у 32 — парестезия, у 21 — головная боль, у 15 — головокружение, у 8 — нервозность, у 8 — звон в ушах, у 4 — рвота, у 3 — спутанность сознания, у 2 — нарколепсия, у 2 — слабость и у 1 — понос. Даже если не считать эти данные абсолютно точными (некоторые больные могли подобным же образом реагировать на введение растворителя или те же явления могли быть вызваны какими-либо другими причинами) их все же не следует игнорировать. Описанные симптомы часто были слишком определены и слишком тесно связаны с введением антигистаминных препаратов, чтобы отрицать подмеченную зависимость.

Пирибензамин вызывает побочные реакции у меньшего числа больных, чем бенадрил, и сам тип этих реакций несколько другой [43]. Диспептические расстройства возникли у 19 больных из 200, подвергавшихся его

действию; в 6 случаях была установлена бессонница, в 4 — сухость во рту, в 18 — сонливость и в 16 — головокружение. Крапивница в 1 случае определенно была вызвана лекарством.

Все другие антигистаминные препараты также вызвали побочные реакции [44]. Один из них, драмамин, часто оказывается очень эффективным при морской болезни, но далеко не у всех индивидов. Было показано, что недавно испытанный антигистаминный препарат вибазин [45] вызывает эффект, длящийся у разных индивидов от 1 до 8 час. и более. Из 545 исследованных больных у 31 эффект обнаруживался спустя 8 час. и позже. У 33 человек (6%) были отмечены «средние» и «тяжелые» побочные реакции.

Во всех приведенных до сих пор примерах изменчивости реакции на действие лекарств мы избегали рассматривать все то, что может считаться типичным проявлением аллергии. Аллергию мы рассматриваем как бесспорное доказательство биохимической индивидуальности, связанной, без сомнения, с индивидуальностью белков организма, существование которой подтверждается многочисленными и разнообразными данными. Поскольку аллергии посвящена большая специальная литература, мы не делаем попыток осветить ее здесь и просто указываем, что в этой области имеется много доказательств существования биохимической индивидуальности. Кроме того, согласно имеющимся фактам, аллергические склонности организма наследственны. Поскольку способность построения специфических белков организма наследуется, это представляется неизбежным. Следует отметить и то, что не всегда легко на научных основаниях провести границу между аллергическими и неаллергическими реакциями. Если термин «аллергия» используется для обозначения любой необычной реакции на химический агент, то он применим всегда, о каком бы лекарстве ни шла речь.

Индивидуальность проявляется не только в реакциях на лекарства и химические препараты, но также и в реакции на облучение. Радиологи давно уже столкнулись с тем фактом, что одни больные благоприятно реагируют на какую-либо дозу облучения, а другие нет.

Изменчивость толерантности к облучению также имеет широкий размах.

Опубликованы данные о различиях в реакции мышей разных линий на облучение рентгеновскими лучами [46]. Подавление роста под влиянием облучения (в % к контролю) у различных линий было следующим: Z — 24%, RI—27%, S—35%, E—59%, LWG—85%, BALB/GW—161%. Мыши линий, характеризующихся большим весом, оказались более устойчивыми, и самки были более устойчивы, чем самцы. В другой работе наблюдалось 4-кратное уменьшение чувствительности у различных линий мышей к облучению головы, причем по степени чувствительности линии располагались в следующем порядке: dba, Marsh, C57 (черн.) и C3H. Вероятно, чувствительность к облучению связана с действием гормонов надпочечников [47].

Облучение, конечно, оказывает влияние на специфические химические вещества, присутствующие в биологических системах. Поэтому естественно, что в тех случаях, когда содержание ферментов и гормонов у двух индивидов сильно различается в силу наследственности, соответствующие различия должны обнаруживаться и в эффекте облучения (как это и имеет место, например, у мышей).

### Резюме

Если наша интерпретация правильна, то совершенно невозможно найти такое лекарство, которое действовало бы одинаково на всех людей. Достигнуть этого было бы возможно лишь в том случае, если бы изменчивость, представляющая собой краеугольный камень эволюции, и биохимическая индивидуальность были устранены.

Как лекарства, так и химические вещества (или облучение) вызывают у разных людей очень различные реакции.

Для некоторых лекарств (наиболее пригодных к употреблению) эти колебания не столь резки, и необычные реакции на эти лекарства встречаются редко; однако для любого из них отклонения в реакции больного могут оказаться значительными.

Эти факты хорошо известны уже в течение десятилетий, но пока они еще относительно мало изучены экспериментально. Мысль о вероятной связи между изменчивостью реакций, вызываемых лекарствами, и биохимической индивидуальностью больного не получила еще всеобщего признания; не собрано и достаточного количества данных, непосредственно подтверждающих эту точку зрения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Krantz J. C., Jr., Carr C. J. The Pharmacologic Principles of Medical Practice, Williams and Wilkins Co., Baltimore, ed., 1954, p. 64.
2. Clark A. J., The Mode of Action of Drugs on Cells, Edward Arnold & Co., London, 1953.
3. L'Heritier Ph., Cold Spring Harbor Symposia on Quant. Biol., XVI, 99—112 (1951).
4. Deringer M. K., Dunn Th. B., Heston W. E., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 83, 474—479 (1953).
5. Harris F. H., U. S. Armed Forces Med. J., 3, 1023—1028 (1952).
6. Williams R. J., Quart. J. Studies Alc., 7, 567—587 (1947).
7. Nagle J. M., J. Allergy, 10, 179—181 (1939).
8. Jetter W. W., Am. J. Med. Sci., 196, 475 (1938).
9. Banay R. S., Quart. J. Studies Alc., 4, 580—605 (1944).
10. Widmark E. M. P., Physiological Papers Dedicated to Professor August Krogh, Levin and Munksgaard, Copenhagen, Denmark, 1926.
11. Kelley D. McG., Barrera S. E., Psychiat. Quart., 15, 224—248 (1941).
12. Richter C. P., Quart. J. Studies Alc., 1, 650—662 (1941).
13. Fleming R., «Medical Treatment of the Inebriate», см. Alcohol, Science and Society, Journal of Studies on Alcohol, Inc., New Haven, 1945, pp. 387—402.
14. Kraines S. H., The Therapy of the Neuroses and Psychoses, Lea and Febiger, Philadelphia, 1945.
15. Hewitt Ch. C., Quart. J. Studies Alc., 4, 368—386 (1943).
16. Clark A. J., The Mode of Action of Drugs on Cells, p. 107.
17. Goldbloom R. B., Goldbloom A., J. Pediatrics, 43, 631 (1953).

18. Ducey J., Williams D. B., *J. Pediatrics*, 43, 644 (1953).
19. Landauer W., *Genetics*, 38, 216—228 (1953).
20. Brinton H. P., Frasier E. S., Koven A. L., *Public Health Repts.*, 67, 835—847 (1952).
21. Tattersfield F., Gimingham C. T., *Ann. Applied Biol.*, 14, 217—239 (1927).
22. Goodman L., Gilman A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, The Macmillan Co., New York, 1941.
23. Denton J. E., Beecher H. K., *J. Am. Med. Assoc.*, 141, 1051—1057, 1146—1153 (1949).
24. Plant O. H., Pierce I. H., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 33, 329—357 (1928).
25. Downs A. W., Eddy N. B., *J. Lab. Clin. Med.*, 13, 739—745 (1928).
26. Ellis S., *J. Pharmacol. and Exptl. Therap.*, 91, 370—378 (1947).
27. Sawin P. B., Glick D., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 29, 55—59 (1943).
28. Levin E., Kirsner J. B., Palmer W. L., *J. Lab. Clin. Med.*, 37, 415—424 (1951).
29. Stirrett R. L., Petit D. W., Starr P., *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 12, 719—724 (1952).
30. Whelan R. F., Young I. M., *Brit. J. Pharmacol.*, 8, 98—102 (1953).
31. Funkenstein D. H., Greenblatt M., Solomon H. C., *Am. J. Psychiat.*, 108, 652—662 (1952).
32. Kalter H., *Genetics*, 39, 185—196 (1954).
33. Kaine H. D., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 81, 412—415 (1952).
34. Paton W. D. M., Schachter M., *Brit. J. Pharmacol.*, 6, 509—513 (1951).
35. Munoz J., Schuchardt L. F., *J. Allergy*, 24, 330—334 (1953).
36. Nelson E. E., *J. Am. Med. Assoc.*, 113, 1373—1375 (1939).
37. Waldo J. F., Tyson J. T., *J. Lab. Clin. Med.*, 37, 272—277 (1951).
38. Kutscher A. H., Budowsky J., Lane S. L., Chilton N. W., *J. Allergy*, 24, 164—171 (1953).
39. Burns J. J., Rose R. K., Chenkin Th., Goldman A., Schulert A., Brodie B. B., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 109, 346—347 (1953).
40. Schulert A. R., Weiner M., *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 110, 451—457 (1954).

41. Jenkins D. E., Southern Med. J., 46, 1052—1057 (1953).
42. Schwartz E., Ann. Allergy, 7, 770—777 (1949).
43. Friedlaender A. S., Friedlaender S., J. Lab. Clin. Med., 31, 1350—1354 (1946).
44. Simpson H. T., Master's. Thesis, University of Tennessee, 1950.
45. American Academy of Allergy, Committee on New Drugs, Dr. Carl E. Arbesman, Chairman, J. Allergy, 25, 288—289 (1954).
46. Grahn D., J. Exptl. Zoöl., 125, 39—61 (1954).
47. Reinhard M. C., Mirand E. A., Goltz H. L., Hoffman J. G., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 85, 367—370 (1954).

## Глава IX

### *Разнообразные доказательства индивидуальности*

Существуют многочисленные доказательства индивидуальности, полученные из разных областей и имеющие некоторое отношение к общей теме нашей книги. Мы рассмотрим только некоторые из них.

#### Основной обмен

Нельзя ожидать, что измерение основного обмена, т. е. суммы потребления кислорода всеми клетками и тканями организма, отразит какие-либо интимные детали обмена данного индивида. Тем не менее установлено, что, например, обмен у нормальных детей в возрасте 2—4 лет колеблется в пределах 45—65 кал на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела за 1 час [1], причем колебания у отдельных детей значительно меньше различий между разными детьми. Обычно отклонения от средних значений в пределах  $\pm 15\%$  принято в клинике считать «нормой»; однако из этого не следует, что такие отклонения, не выходящие за пределы нормы, не имеют значения. Хотя высокие значения (+10), даже если они и наблюдаются у данного индивида регулярно, трудно интерпретировать клинически, их нельзя оставить без внимания; они означают, что индивидуальность сказывается даже при суммировании потребления кислорода всеми тканями. При таком суммировании в большей степени, конечно, выявляются особенности обмена тканей, занимающих по весу преобладающее положение в организме (например, мышечной ткани), и почти совершенно не выявляются вариации в обмене таких структур, как эндокринные железы, которые относительно малы по своим размерам.



В области, связанной с общим обменом, так же как и во многих других областях, трудно найти данные, которые позволили бы разделить колебания у отдельных индивидов и различия между разными индивидами. В первых опытах Института Карнеги, поставленных с целью выяснения влияния органического питания, имеются некоторые интересные данные такого рода [2]. Группы здоровых взрослых мужчин получали резко ограниченные (голодные) диеты в течение ряда месяцев. Из трех таблиц, суммирующих результаты этих опытов, были выбраны данные, касающиеся 5 индивидов, приведенные в табл. 17.

Таблица 17

## Обмен на ограниченной диете [2]

Индивиды	Вес, кг		Ежедневное потребление калорий для поддержания веса на низком уровне	Средняя ежедневная потеря азота, г
	начальный вес	минимум		
К.	69,0	60,3	1600	4,09
Рс.	64,3	57,8	1600	2,91
С.	59,5	54,3	1600	0,62
С.	79,8	68,8	2500	1,85
Р.	69,3	60,0	2400	2,40

Из данных по общему обмену можно сделать вывод, что К. и С. имеют одинаковый обмен; между тем среднесуточная потеря азота у К. приблизительно в 7 раз выше, чем у С. На основании практически одинакового начального и конечного веса можно было бы предположить, что К. и Р. будут сходны и по обмену; однако потребность в калориях у Р. была на 50% выше, чем у К., и он терял на 40% меньше азота.

Эти данные иллюстрируют тот факт, что индивиды одного и того же веса или те, которые имеют одинаковый общий обмен, могут существенно отличаться в различных аспектах своего обмена.

Показано, как, впрочем, и следовало ожидать, наличие изменчивости в адаптации обмена к изменению

климатических условий [3]. Исследовалась группа, включавшая 21 женщину; у 13 из них при переезде из умеренного климата в тропики отмечено понижение основного обмена на 6—11%; у 8 других при этом либо вовсе не наблюдалось изменений, либо эти изменения были очень небольшими. Когда некоторым людям трудно бывает приспособиться к жаркому климату, часто подозревают, что это происходит из-за соответствующего «настроения», не учитывая того, что между индивидами имеются существенные физиологические различия.

### Типы роста

Мы уже указывали, что даже у новорожденных детей толщина слоев костной, мышечной и жировой ткани в икрах ног бывает разной, и это отчасти определяется половыми различиями. Типы развития отдельных детей также различаются, и эти различия проявляются даже в таких грубых показателях, как вес тела.

Ветцель был пионером в этой области и разработал сетку для практической оценки физического состояния растущих детей [4]. Он нашел, что все дети имеют тенденцию развиваться по одному из девяти типов развития; если же они отклоняются от типа, в который попали по своему физическому состоянию в раннем возрасте, то это означает, что в условиях их жизни что-то изменилось в худшую сторону, и причину следует искать, быть может, в недоедании, а быть может, в инфекции. Старое представление о том, что «нормальные» дети определенного возраста должны иметь определенный рост и вес, абсолютно несостоятельно в свете наших современных знаний.

Если бы можно было исследовать рост более детальным образом, т. е. изучить рост и развитие каждого органа и ткани, мы, без сомнения, установили бы специфические типы роста, которые касались бы организма в целом. Бесспорно, в росте и развитии костей и зубов у отдельных индивидов имеются отличительные особенности [5, 6].

Развитие мозга у разных видов животных, судя по накоплению ДНК, идет различными путями, которые,

бесспорно, определяются генетически [7]. Необходимо подчеркнуть, что генетические факторы наряду с факторами внешней среды, особенно питанием, играют важную роль в качестве детерминантов развития мозга.

### Типы регуляции температуры

Температура тела, определяемая орально, подвергается суточным колебаниям; если измерять температуру у ряда здоровых молодых людей в одно и то же время дня, то также наблюдаются значительные колебания. У 276 студентов-медиков между 8 и 9 часами утра температура колебалась от 36,0 до 37,5°. В группе из 260 нормальных мужчин [9] температура, измеренная утром или после обеда, колебалась от 36,2 до 37,7°. Хотя обычно температура здоровых людей не измеряется многократно в течение одного дня, некоторые исследования, вскрывшие наличие разных типов изменения температуры, были все же сделаны. Клейтман и Рамсаруп на небольшой группе людей (некоторые индивиды из исходной группы оказались «неподходящими» для регулярных измерений и были исключены) установили наличие 3 типов кривых колебаний температуры. Только один человек из группы имел «нормальную» температуру (37,0°) в 40% измерений между 10 и 22 час. [10]. Эти суточные колебания связаны с индивидуальными особенностями сна (время, продолжительность), которые в некоторых случаях легко поддаются изменениям, а в других нет [11].

Оральная температура в конечном итоге является *местным выражением тех общих процессов* теплопродукции и теплоотдачи, которые действуют во всем организме; иными словами, она является суммарной величиной. Так как биохимическая деятельность сопровождается усилением теплопродукции, то локальные активности имеют тенденцию вызывать локальное повышение температуры. Естественно, что циркуляция крови будет способствовать сглаживанию любых различий, возникающих благодаря локальным активностям. Мышечная активность — отчасти в связи с тем, что мышцы являются преобладающей тканью, — может, однако,

повысить температуру до состояния сильной лихорадки — до  $39,5^{\circ}$  и выше.

Если бы было возможно измерить одновременно температуру каждого органа и ткани у человека в состоянии покоя, то, вероятно, обнаружались бы большие индивидуальные различия в распределении температур. На это указывает, например, работа Пеннеса [12], который измерял температуру артериальной крови и тканей в предплечье у 14 человек, находящихся в состоянии покоя. У 8 из них в дистальной части предплечья или в кисти руки температура была выше, чем в проксимальной части; у 4 человек температура дистальной части была ниже температуры проксимальной; у 2 эта разница была крайне незначительной.

Очевидно, что измерения температуры, если к ним подходить критически, всегда обнаруживают существование биохимической индивидуальности. Даже общая температура тела, хотя она и является суммарной величиной, часто обнаруживает у разных индивидов существенные различия.

### Чувствительность к боли

Боль — одно из наиболее сложных явлений, и мы сможем коснуться его только в общих чертах. Существование большой изменчивости болевой чувствительности едва ли может оспариваться.

На одном конце шкалы находятся те индивиды, у которых отсутствует всякая чувствительность к обычным болевым раздражителям — ожогам, порезам, ударам и т. д. Таков, например, был мальчик, находившийся под наблюдением в Институте Джона Гопкинса. В тело его можно было втыкать булавки или щипать его до синяков. Самое сильное давление на ахиллесово сухожилие не причиняло этому ребенку ни малейшего беспокойства. У него было нормально развито чувство осязания, а также чувствительность к холоду и теплу по всей поверхности тела, но ни один из участков его тела не реагировал на боль.

Следующее место занимает многочисленная категория людей с пониженной (субнормальной) болевой

чувствительностью. Доктор Эмануэль Либман нашел среди своих пациентов 30—40%, принадлежащих к этой категории. Доктор Леон Саул исследовал 97 боксеров и нашел среди них только 10 человек, сильно реагирующих на болевые раздражители [13].

Так называемые «нормальные» индивиды занимают среднее место в шкале чувствительности к болевым раздражителям. Они испытывают умеренную боль от умеренных по силе болевых раздражителей. Правда, не существует адекватных методов измерения интенсивности боли, и поэтому она не может быть выражена количественно.

Другое крайнее место в шкале чувствительности занимают те, которые испытывают острую боль даже и при воздействии среднего по силе болевого раздражителя. У таких сверхчувствительных людей боль может возникать даже при мысли о ней, и они реагируют на нее очень остро. Некоторые наблюдения показывают, что число людей с пониженной, средней и повышенной чувствительностью, по-видимому, примерно одинаково. Паппер и др. [14], проверив 286 взятых наудачу больных, нашли, что примерно 30% из них жаловались на острую послеоперационную боль, 30% испытывали умеренную боль и 30% вовсе не испытывали боли.

В действительности, однако, положение не так просто, как это можно представить себе из приведенных данных. Отдельные участки тела различаются по своей чувствительности к разным раздражителям. Высокая температура, например, насколько известно, никогда не вызывает боли в тканях кишечника [15]. В этой области тяжелые ожоги могут быть безболезненными, но, например, растяжение кишечника газами вызывает сильную боль в животе. Некоторые из внутренних органов могут быть затронуты тяжелой болезнью без того, чтобы это сопровождалось болями в пораженной области. Не все повреждения вызывают боль. Однако некоторые дети, не испытывавшие боли от обычных внешних болевых раздражителей, — вроде упомянутого выше мальчика — жаловались на боль в животе (в одном случае, например, при заболевании почек).

Изучение «порога» болевой чувствительности при помощи методики Вольфа, Харди и Гудела показало, что этот порог мало различается у нормальных индивидов и нелегко сдвигается при изменении условий [16]. Упомянутая методика заключается в том, что сфокусированный пучок света определенной интенсивности направляется на затемненный лоб человека и отмечается время, требующееся, чтобы вызвать ощущение боли. Эта процедура, дающая достаточно хорошо совпадающие результаты, применяется для определения обезболивающего действия лекарств, однако таким способом измеряется, по-видимому, нечто совершенно иное, нежели общая болевая чувствительность. Собственно, это вполне естественно, так как здесь используется стимул только одного типа в применении только к одной области. Кроме того, эта методика не дает возможности учитывать такой фактор, как интенсивность боли.

Когда порог болевой чувствительности определяли другими методами, например путем приложения измеряемого давления к икрам ног, полученные значения различались у разных индивидов в несколько раз [17].

Нельзя ожидать, что какой-либо один метод даст полное представление о пороге болевой чувствительности, и тем более о самом ее существовании. Тепловое раздражение стенки кишки никогда, например, не сопровождается болевым ощущением, но этот факт, конечно, не означает, что все люди по своей болевой чувствительности одинаковы.

Какие бы механизмы ни обуславливали различную болевую чувствительность, они должны иметь наследственное происхождение, и, вероятно, что в тканях различных людей существуют все градации чувствительности — от нуля до наивысшего уровня.

### Действие недостатка кислорода

Развитие авиации возбудило интерес к действию на человека недостатка кислорода — так называемой аноксии; при этом стало ясно, что некоторые индивиды реагируют на аноксию сильнее, чем другие. В литературе, посвященной этому вопросу, красной нитью проходит

мысль о постоянно существующей изменчивости в этом направлении, но найти какие-либо определенные данные трудно. При подготовке людей для работы в воздушном флоте желательно, конечно, отбирать лиц, по возможности наименее чувствительных к различного рода неблагоприятным воздействиям. Однако когда речь идет об опасности аноксии, руководствуются обычно иным принципом и стремятся создать условия, обеспечивающие безопасность для всех, вместо того чтобы довольствоваться условиями, которые для некоторых могли бы оказаться опасными, ибо это означало бы необходимость отбора на невосприимчивость.

Один из экспериментов, доказывающих существование изменчивости в реакции на недостаток кислорода и значение этой изменчивости, — это эксперимент Холстеда по изучению периферического зрения. Аноксия, или, точнее, гипоксия, вызывает самые разнообразные изменения в обмене, дыхании, нервных реакциях и т. д., но наиболее чувствительным показателем оказалось нарушение зрения [18]. При исследовании физических и психических свойств 20 молодых мужчин, отвечавших стандартам, принятым в военно-воздушных силах, Холстед нашел, что пребывание в течение нескольких часов в день в условиях разрежения, соответствующих высоте 3000 м, у 13 человек из этой группы после 3—4 недель привело к значительному прогрессирующему ухудшению периферического зрения. У 7 человек изменений в зрении не наблюдалось. У некоторых ухудшение периферического зрения сопровождалось аналогичными изменениями в центральном зрении; у других подобных сопутствующих явлений не было. В одних случаях эффект перемежающейся гипоксии был легко обратим, после того как гипоксия устранялась; в других же требовались дни и даже недели, чтобы периферическое зрение возвратилось к исходному состоянию.

Для оценки степени ухудшения периферического зрения на короткий срок располагали в области периферического зрения мишени и учитывали способность людей замечать эти мишени. Такое повторяющееся пребывание в атмосфере с низким содержанием кислорода — весьма коварная вещь. Исследуемые и не подо-

зревали о том, что их периферическое зрение все более ухудшалось. Между тем это ухудшение может сыграть большую роль не только потому, что периферическое зрение имеет большое значение при полетах (так же как при езде на автомобиле и многих видах спорта), но еще и потому, что так называемые «нормальные» индивиды могут сильно различаться по своим исходным показателям в этом отношении. Среди 28 молодых людей, у которых исследование [19] обнаружило одинаковую остроту зрения (20—20), один, с наилучшим периферическим зрением, мог видеть движение объекта, когда его относительная скорость составляла 3,5 км/час, а другой, у которого зрение было хуже всего приспособлено для этих специальных целей, не замечал движения объекта до тех пор, пока его относительная скорость не достигала 145,5 км/час.

Другое исследование [20] было проведено на 8 индивидах в условиях разрежения, соответствующих приблизительно высоте 13 500 м. Реакция колебалась в широких пределах. Насыщение кислородом артериальной крови варьировало от 58 до 84%; парциальное давление углекислоты в артериальной крови колебалось в пределах от 12 до 34 мм рт. ст. У одного из исследуемых наблюдались последствия аноксии. Это последствие может быть слабым и преходящим или сильным и продолжительным в зависимости от индивидуальных особенностей человека.

Кислород служит субстратом для ферментов, присутствующих в каждой клетке человеческого организма, а так как активность соответствующих ферментов неодинакова у разных людей, то можно ожидать изменчивости в реакциях на недостаток кислорода. Нимз писал: «Очевидно, аноксия затрагивает многие функции и притом у разных индивидов в различной степени» [21].

Поскольку мы касались здесь авиации, уместно упомянуть о влиянии пониженного давления, о так называемой воздушной эмболии. Некоторые люди очень восприимчивы к ней, тогда как другие в высокой степени устойчивы, причем симптомы этой болезни варьируют от индивида к индивиду [22, 23]. Как и в случае



воздушной болезни, мы не умеем заранее предсказать, кто будет устойчив к ней и кто восприимчив.

Подготовка будущих летчиков показала, что отдельные лица резко различаются по своим качествам и возможностям. Однако представление о том, что эти различия часто бывают врожденными, наследственными, тесно связанными с физиологической и биохимической индивидуальностью, мало распространено. Еще менее осознан тот факт, что врожденные различия имеют очень большое значение не только при подготовке пилотов, артиллеристов или моряков, но и во всяком другом деле.

#### **Изменчивость, зависящая от кровяного давления, скорости кровотока и т. д.**

Многих признаков из числа тех, по которым люди заметно отличаются друг от друга, мы коснемся лишь вскользь, так как они связаны преимущественно с физиологией кровообращения. Возьмем для примера исследование изменения кровяного давления при действии холода, т. е. когда кровяное давление на одной руке определяется в то время, как другая рука погружена в ледяную воду (примерно на 1 мин.) [25]. Изменение кровяного давления, вызванное погружением одной руки в холодную воду, может у отдельных нормальных индивидов колебаться от 0 до 30 мм рт. ст.

Скорость кровотока через различные области тела весьма различна. В свете данных по морфологической изменчивости кровеносных сосудов очевидно, что и в скорости кровотока должны существовать индивидуальные типы и различие между ними может быть очень большим. Мы, однако, не смогли найти сведений, по которым можно было бы судить, каковы эти типы и как велико их различие у людей одного и того же возраста. В одной работе указано, что скорость кровотока во внутренних органах различных индивидов колеблется от 845 до 5260 мл/мин. Такие различия неудивительны, если вспомнить об анатомических и других различиях, упоминавшихся уже ранее. Скорость кровотока в венечных сосудах и потребление кислорода сердцем собаки также колеблются в очень широких пределах [28].

От скорости кровотока зависят спонтанные колебания объема кончиков пальцев и ушных мочек [29]. Имеются 5 различных ритмов, два из которых непосредственно связаны с ритмом сердечных сокращений и дыхания; три других обозначаются как  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ритмы. У 12 человек было обнаружено три различных типа  $\alpha$ -ритмов, по-видимому связанных с индивидуальными особенностями возбудимости.

Изучение изменений в распределении крови в теле после снятия предварительно наложенного на ногу жгута показало значительные индивидуальные различия. У 5 исследованных индивидов прилив крови к брюшной полости колебался, например, от  $+11$  до  $-7\%$ . У каждого индивида измерения проводились троекратно, так что наблюдаемые различия были действительно индивидуальными [30].

Скорость движения кожной интерстициальной жидкости, определяемая путем внутрикожной инъекции рибофлавина и установления полупериода его флуоресценции, различается у нормальных людей в 3—4 раза [31]. Когда на трех индивидах это испытание было повторено, у одного получились сильно расходящиеся (стандартное отклонение — 48,4), а у двух других — относительно постоянные результаты (стандартное отклонение — 9,5 и 5,8).

В свете уже приведенных данных по анатомической изменчивости, а также изменчивости работы сердца представляется неизбежным существование особенностей и в кровообращении нормальных людей.

Мое внимание привлек один случай, иллюстрирующий, как мне кажется, такого рода особенности. Речь идет о человеке, у которого постоянно мерзли ноги. Он вынужден был всегда носить с собой электрическую грелку, пользовался ею на работе и даже в общественных местах, где он обычно старался усесться поближе к штепсельной розетке. Мне кажется, что этот человек мучился скорее из-за каких-то невыясненных анатомических или неврологических особенностей, нежели от психогенных причин.

Одна из наиболее интересных реакций на холод (вероятно, объясняющаяся особенностями кровообраще-

ния) — это так называемая «холодовая аллергия». У подверженных ей людей может появляться на теле полоса, похожая на рубец от удара, если по телу провести кусочком льда. Такие явления наводят на мысль о необходимости тщательного изучения различий в реакциях людей, более близких к норме в этом отношении.

### Действие электричества

Все приведенные выше факты по изменчивости дают право ожидать, что люди будут различаться и по своей реакции на электричество.

Далциэл провел большое исследование по количественному изучению действия электричества на человека [32, 33]. Обследовав 115 мужчин, он нашел, что сила постоянного тока, воспринимаемая человеком, колеблется от 2 до 12,5 *ма*, т. е. изменяется в 6 раз. Для переменного тока (60 периодов) соответствующие крайние значения — 0,4 и 1,8 *ма* — различались в 4,5 раза. Переносимая сила тока (60 периодов) для группы из 162 индивидов, в том числе 28 женщин, варьировала от 7,5 до 22 *ма*. Был обнаружен очень интересный факт существования значительных половых различий. Переносимая сила тока для 134 мужчин колебалась от 9,5 до 22,0 *ма*, а для 28 женщин — от 7,5 до 14,0 *ма*. Половые различия свидетельствуют в пользу генетической природы этой изменчивости.

### Вкусовая чувствительность

Одно из наиболее ранних наблюдений, указывающих на то, что вкусовые реакции людей на определенные химические вещества неодинаковы, это наблюдение над действием креатина. Было найдено, что креатин для некоторых людей совершенно безвкусен, другим же он кажется горьким и едким [34]. Почти одновременно было обнаружено, что люди отличаются по своей способности чувствовать вкус фенилтиокарбамида и родственных ему соединений [35]. Большинству людей фенилтиокарбамид кажется или очень горьким, или совершенно безвкусным. Незначительное меньшинство чувствует какой-либо другой вкус [36—38].

Различные вкусовые реакции на это особое вещество привлекли внимание генетиков и других ученых; в результате это явление было широко исследовано не только у разных людей, в том числе и у представителей разных рас, но также у крыс и у шимпанзе.

Способность воспринимать вкус фенилтиокарбамида передается по наследству, и этот признак приобрел важное значение в генетике человека. При этом было сделано одно чрезвычайно интересное наблюдение. Оказалось, что люди, способные ощущать вкус этого вещества, ощущают его только в том случае, если фенилтиокарбамид будет растворен в их собственной слюне [40]. Растворенный в воде или в чужой слюне (а затем помещенный на сухой язык испытуемого), он кажется им совершенно безвкусным. Для людей, не ощущающих вкуса этого вещества, оно безвкусно независимо от растворяющей среды.

При тщательном изучении этого явления стало очевидным, что способность ощущать вкус фенилтиокарбамида в разной степени присуща всем людям. Отдельные люди резко отличаются друг от друга по такому признаку, как порог вкусовой чувствительности к этому веществу: люди, «ощущающие его вкус», ощущают его при низких концентрациях; люди «не ощущающие» также способны его почувствовать, но только для этого им нужны значительно более концентрированные растворы.

По тому вниманию, которое привлек к себе фенилтиокарбамид, можно было бы предположить, что это вещество уникально в своей способности вызывать различные реакции у отдельных людей. В действительности это не так, и значительные индивидуальные различия в величине порога вкусовой чувствительности и во вкусовых реакциях существуют для каждого вещества, которое можно попробовать на вкус. 100-кратные различия в величине порога вкусовой чувствительности очень обычны (даже когда изучение проводится на небольшом числе людей) для таких веществ, как хлористый калий, поваренная соль или соляная кислота [41]. Сахарин, хинин, каскара и манноза (помимо

уже упомянутого выше креатина) принадлежат к числу веществ, в отношении которых вкусовые реакции людей очень различны [42]. Рихтер встречал детей, которым 20-процентный раствор сахара казался безвкусным [43].

Фокс, открывший различные вкусовые реакции на фенилтиокарбамид, изучал и реакции на бензоат натрия [44]. Он нашел, что люди могут быть разделены на две группы в зависимости от того, ощущают ли они или нет вкус фенилтиокарбамида, и что каждая из этих групп может быть в свою очередь подразделена на 5 подгрупп в зависимости от того, каким кажется людям бензоат натрия: 1) соленым, 2) сладким, 3) кислым, 4) горьким или 5) безвкусным. Подвергнув испытанию около 1500 человек, Фокс нашел практически все возможные комбинации вкусов, за исключением лишь такой, в которой фенилтиокарбамид казался бы безвкусным, а бензоат натрия — горьким.

По относительной частоте встречаемости различные комбинации можно расположить в следующем порядке (на первом месте — фенилтиокарбамид, на втором — бензоат натрия): 1) горький — соленый, 2) горький — сладкий, 3) горький — горький, 4) безвкусный — соленый. Далее было установлено, что в группе «горький — соленый» больше, чем обычно, любят такую пищу, как кислая капуста, репа, шпинат, пахтанье и т. д., а в группе «горький — горький» эта пища, напротив, представляется менее привлекательной. Проверив 1457 людей, Фокс нашел, например, что 56,6% любят кислую капусту, 19,5% ее терпеть не могут, а остальные относятся к ней безразлично. Между тем в группе «горький — соленый» (273 человека) 82,4% любили кислую капусту и 17,3% не любили ее, а в группе «горький — горький» только 20% любили кислую капусту и 23,5% не любили ее. Та же тенденция проявлялась и в других тестах. Интересно отметить, что вкусы у людей из группы «горький — соленый» были значительно более определенными, чем в группе «горький — горький». 97% людей из группы «горький — соленый» определенно высказались о своем отношении к 9 обычным, взятым для теста веществам, тогда как из группы «горький —

горький» только 47% проявили такую же определенность во вкусах.

Исследования, подобные тем, которые провел Фокс, не очень популярны, и печать неохотно публикует такого рода материалы. По общему признанию, вкусовые реакции с трудом поддаются изучению, и естественно, что каждый начавший эксперимент сразу наталкивается на затруднения. Люди не всегда последовательны в своих вкусах. И эта их непоследовательность дает повод тем, кто не склонен считаться с индивидуальными различиями, обращаться к факторам внешней среды, которые могут быть причиной непостоянства вкусов у данного индивида. Трудно, однако, не признать, что у каждого человека имеются свои вкусы, без сомнения связанные с его биохимической индивидуальностью, которая определяется его наследственностью.

В связи с вкусовыми тестами было сделано одно интересное наблюдение. Оказалось, что некоторые люди имеют в высшей степени устойчивый порог вкусовой чувствительности, тогда как у других его значение сильно изменяется при повторных испытаниях. Для того чтобы определить, насколько широко распространены эти различия в изменчивости и насколько они значительны, не проведено еще достаточного количества исследований.

Здесь уместно упомянуть и о так называемом воспитании вкусов. Поскольку все знают, что люди время от времени меняют свои вкусы (тот, кто любил, например, пить кофе с сахаром, со временем приучается пить его без сахара), то иногда молчаливо признают, что почти всякий вкус у любого индивида может быть — просто «в силу привычки» — так или иначе изменен. При этом, однако, следует принять во внимание некоторые соображения.

Люди очень различаются по своей способности к вкусовой адаптации: некоторые быстро приспособивают свои вкусы к изменившимся условиям, но это вовсе не значит, что такой приспособляемостью обладают все.

Кроме того, вкусы, как известно, меняются с возрастом [45, 46], и то, что вкусы отдельных людей в разные периоды их жизни различны, может быть связано не

только с адаптацией, но также и с тем, что биохимические процессы, протекающие в организме, меняются по мере созревания и старения. Хотя и нет соответствующих исследований, которые позволили бы с определенностью ответить на этот вопрос, все же представляется в высшей степени вероятным, что если даже вкусы отдельных людей способны к некоторым модификациям (у одних в большей степени, чем у других), то эти модификации не выходят за пределы, характерные для каждого отдельного индивида.

Некоторые случайные наблюдения также имеют отношение к разбираемому нами вопросу о различиях во вкусовых реакциях. В больницах, например, хорошо известно, что, хотя взвесь сульфата бария совершенно безвкусна и безвредна для большинства людей, для некоторых она очень неприятна. По-видимому, порог вкусовой чувствительности на сульфат бария меняется от человека к человеку, и это вещество достаточно растворимо, чтобы вызвать у некоторых людей вкусовое ощущение.

Вкусовые идиосинкразии (например, отвращение к маслу) связаны, без сомнения, с вкусовой чувствительностью. Давенпорт [47] приводит данные о том, что такие идиосинкразии передаются по наследству.

Мы не будем здесь вдаваться в обсуждение изменчивости чувства обоняния, хотя она и широко распространена [48—50]. Рассмотрим только способность ощущать запах синильной кислоты, выделяющейся из растворов цианистого калия [51]. Для некоторых людей раствор цианистого калия имеет запах; другие не могут отличить его запаха от запаха воды. Некоторым из тех, кто чувствует запах цианистого калия, этот запах кажется сильным, а другим — слабым. В этом отношении существуют также заметные половые различия: из 132 мужчин 24 были не в состоянии отличить запаха раствора цианистого калия от запаха воды, в то время как из 112 женщин только у 5 отсутствовала эта способность. Имеются данные, указывающие, что неспособность различать запах синильной кислоты является рецессивным признаком, сцепленным с полом. Как правило, у родителей, хорошо различающих запах синильной кислоты,

рождаются такие же дети, в то время как у детей от родителей со слабым в этом отношении обонянием это чувство также бывает развито плохо.

### Паразиты, симбионты и т. д.

В отношении к бактериям и другим паразитам или симбионтам также проявляется биохимическая индивидуальность.

Не только собаки, имеющие необычайно острое обоняние, могут узнавать людей по запаху, но и насекомые обладают такой же способностью. Случается, что по лесу идут рядом два человека и одного из них комары прямо заедают, а другого почти или совсем не кусают. Крайне разборчивы в этом отношении блохи: среди людей, живущих в одних и тех же условиях, одни люди их привлекают, а другие нет. У блох существует также и видовая избирательность — блохи человека не живут на собаках и кошках, собачьи и кошачьи блохи не кусают человека.

Еще более интересен тот факт, что каждый из нас, вероятно, является носителем особой бактериальной флоры. Об этом свидетельствуют различные наблюдения. Цинссер [52], например, писал: «Совершенно нормальные индивиды могут в некоторых случаях быть носителями многих болезнетворных организмов. Проблема так называемых бациллоносителей — людей, которые сами абсолютно здоровы, но содержат в своем организме бактерии, способные вызвать заболевания у других, — представляет собой одну из наиболее трудных проблем медицинской профилактики».

Хорошо известно, например, что около 5% людей, которые инфицируются возбудителем брюшного тифа, становятся носителями и в их кишечном тракте продолжают неопределенно долго развиваться активные (но безвредные для них) колонии палочек брюшного тифа. Существует много доказательств разной степени восприимчивости к тифу: во многих случаях заболевание протекает в легкой форме; время инкубации может колебаться у различных индивидов в пределах 3—30 дней, что указывает на различную степень устойчивости. Тот факт, что около 70% бациллоносителей составляют



женщины, подтверждает, что конституционные особенности, обуславливающие устойчивость к присутствию инфекционных микроорганизмов, как-то сцеплены с полом. Существование носителей инфекции брюшного тифа, дифтерии, скарлатины, полиомиелита и т. п. дает основание думать, что носители участвуют также и в распространении многих других, менее тяжелых инфекционных заболеваний, а это подтверждает наше мнение о важном значении биохимической индивидуальности.

Имеется достаточно оснований предполагать, что каждый из нас является также носителем определенной бактериальной флоры, непатогенной для человека. Уже давно известно, что в слюне людей могут содержаться микроорганизмы, способные вызывать летальные инфекции у мышей. Недавно в этом плане было исследовано свыше 50 человек, причем в слюне некоторых из них были обнаружены бактерии, достаточно вирулентные, чтобы вызвать гибель мышей при внутрибрюшинном введении. Некоторые из этих людей исследовались периодически через определенные интервалы приблизительно в течение 8 месяцев, и все они сохраняли вирулентную для мышей флору в течение всего периода наблюдений. В то же время при периодическом исследовании людей, слюна которых с самого начала не вызвала летального действия, ни в одном случае не было отмечено гибели животных. Все эти определения проводились только при полном отсутствии у испытуемых симптомов какой-либо патологии верхних дыхательных путей и полости рта [53].

Хорошо известно, что кишечные бактерии способствуют пищеварению млекопитающих и что изменения в диете могут сопровождаться изменениями в составе кишечной флоры [54]. Свободные от бактерий млекопитающие более требовательны в отношении питания, чем инфицированные микроорганизмами [55]. Можно с достаточным основанием предположить, что биохимическая индивидуальность, определяющая количество отличное течение химических реакций у каждого индивида, создает в пищеварительном тракте данного индивида особый климат, который благоприятствует развитию бактериальной флоры, свойственной

данному организму. Приведенные выше факты, так же как и многие другие данные по восприимчивости и иммунитету к бактериальным заболеваниям, совпадают с этим предположением. Насколько нам известно, никто даже и не пытался прямым способом доказать, что обитающие в кишечнике популяции бактерий относительно стабильны и различны у отдельных здоровых людей, но в свете упомянутых фактов это представляется вероятным.

Изучение иммунитета дает многочисленные доказательства существования врожденной биохимической индивидуальности. Помимо приобретенного иммунитета, имеется врожденный иммунитет, и в этой области существуют видовые, расовые (у человека и у животных) и индивидуальные различия. Иммунитет тесно связан с индивидуальностью, которая доказана, например, в отношении состава белков крови (см. стр. 68).

#### Опыты по трансплантации и т. д.

На стр. 68 мы уже подчеркивали, что вопросу о группах крови посвящена большая литература и что в этой области имеются убедительные и веские доказательства существования биохимической индивидуальности. Высокая степень индивидуальности кожи и других тканей была доказана в опытах с трансплантацией. В известном смысле параллельны этим фактам результаты опытов с переливанием крови, подробно изложенные Лёбом [56]. Поскольку этот обширный материал обстоятельно рассмотрен в других работах, здесь мы упоминаем о нем только коротко. Из монументальной работы Лёба ясно, что индивидуальность проявляется и на нижних ступенях эволюционной лестницы, например у земляного червя, но становится все более и более выраженной в процессе эволюции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis R. C., Duval A. M., Iliff A., J. Pediat., 23, 1—18 (1943).
2. Keys A., Brozek J., Henschel A., Mickelsen O., Tay-

1. For H. L., *The Biology of Human Starvation*, University of Minnesota Press, Minneapolis, 1950, Vol. I, pp. 34—62.
3. Mason E. D., *Am. J. Trop. Med.*, 20, 669—686 (1940).
4. Wetzel N. C., *The Treatment of Growth Failure in Children*, NEA Service, Cleveland, Ohio, 1948.
5. Macy I. G., *Nutrition and Chemical Growth in Childhood*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1946, Vol. II.
6. Maresch M. M., *Am. J. Diseases Children*, 66, 227—257 (1943).
7. Mandel P., Bieth R., *Compt. rend.*, 235, 485—487 (1952).
8. DuBois E. F., *Fever and the Regulation of Body Temperature*, см. Clark, *Applied Pharmacology*, The Blakiston Company, Philadelphia, 8th ed., 1952, p. 281.
9. Heath C. W., et al., *What People are*, Harvard University Press, Cambridge, 1945, p. 79.
10. Kleitman N., Ramsarop A., *Endocrinology*, 43, 5 (1948).
11. Kleitman N., *Sleep and Wakefulness*, University of Chicago Press Chicago Ill., 1939.
12. Pennes H. H., *J. Appl. Physiol.*, 1, 93—122 (1948).
13. Gray G. W., *The Advancing Front of Medicine*, Whittlesey House, New York, 1941, p. 277.
14. Papper E. M., Brodie B. B., Rovenstine E. A., *Surgery*, 32, 107—109 (1952).
15. Livingston W. K., *The Clinical Aspects of Visceral Neurology*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., and Baltimore, 1935, p. 36.
16. Schumacher G. A., Goodell H., Hardy J. D., Wolff H. G., *Science*, 92, 110—112 (1940).
17. Deneau G. A., Waud R. A., Gowdey C. W., *Can. J. Med. Sci.*, 31, 387—393 (1953).
18. Halstead W. C., *Science*, 101, 615—616 (1945).
19. Warden C. J., Brown H. C., Rose Sh., *J. Exptl. Psychology*, 35, 57—70 (1945).
20. Dill D. B., Penrod K. E., *J. Applied Physiol.*, 1, 409—417 (1948).
21. Nims L. F., *Ann. Rev. Physiol.*, 10, 306 (1948).
22. Bridge E. V., Henry F. M., Cook Sh. F., Williams O. L., Lyons W. R., Lawrence J. H., *J. Aviation Med.*, 15, 316—327 (1944).
23. Rubin H. J., *J. Aviation Med.*, 13, 272—276 (1942)
24. Campbell P. A., *J. Aviation Med.*, 14, 126—131 (1943).
25. Hines E. A., Jr., Brown G. E., *Am. Heart J.*, 11, 1—9 (1936)

26. Jones H. B., *Advances in Biological and Medical Physics*, Academic Press, New York, 1951, Vol. II, pp. 53—75.
27. Sherlock Sh., Bearn A. G., Billings B. H., Paterson J. C. S., *J. Lab. Clin. Med.*, **35**, 923—932 (1950).
28. Spencer F. C., Merrill D. L., Powers S. R., Bing R. J., *Am. J. Physiol.*, **160**, 149—162 (1950).
29. Burch G. E., Cohn A. E., Neumann C., *Am. J. Physiol.*, **136**, 433—447 (1942).
30. *Acta Physiol. Scand.*, **26**, 312—327 (1952).
31. Gifford R. W., Jr., Estes J. E., Jr., Code Ch. F., Baldes E. J., Roth G. M., *J. Lab. Clin. Med.*, **42**, 299—309 (1953).
32. Dalziel Ch. F., «Quantitative Effects of Electricity on Man», University of California, mimeographed summary paper, furnished by the author, 1953.
33. Dalziel Ch. F., *Elec. Eng., AIEE Transactions*, **69**, Part II, 1162—1168 (1950).
34. Williams R. J., *Science*, **74**, 597—598 (1931).
35. Fox A. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **18**, 115—120 (1932).
36. Blakeslee A. F., *Science*, **81**, 504—507 (1935).
37. Salmon Th. N., Blakeslee A. F., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **21**, 78—83 (1935).
38. Blakeslee A. F., Salmon Th. N., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **21**, 84—90 (1935).
39. Boyd W. C., *Genetics and Races of Man*, Little, Brown and Company, Boston, 1950, pp. 278 ff.
40. Cohen J., Ogden D. P., *Science*, **110**, 532—533 (1949).
41. Williams R. J., *Univ. Texas Publ.*, **5109**, 10—12 (1951).
42. Williams R. J., *The Human Frontier*, Harcourt, Brace and Company, New York, 1946, pp. 71—72.
43. Richter C. P., *Quart. J. Studies Alc.*, **1**, 650—662 (1941).
44. Fox A. L. (личное сообщение).
45. Young P. T., *Psychology Bull.*, **38**, 129—164 (1941).
46. Warkentin J., Warkentin L., Ivy A. C., *Am. J. Psychol.*, **139**, 139—146 (1943).
47. Davenport C. B., File at University of Minnesota.
48. Blakeslee A. F., *Science*, **48**, 298—299 (1918).
49. Blakeslee A. F., Fox A. L., *J. Heredity*, **23**, 97—106 (1932).
50. Williams R. J., *The Human Frontier*, Harcourt, Brace and Company, New York, 1946, pp. 73—76.
51. Kirk R. L., Stenhouse N. S., *Nature*, **171**, 698—699 (1953).

52. Z i n s s e r H., Resistance to Infectious Disease, The Macmillan Co., New York., 1931. См. также R. J. D u b o s, Biochemical Determinants of Microbial Diseases, Harvard University Monograph in Medicine and Public Health, No. 13, Cambridge, 1954.
53. W r i g h t L. D. (личное сообщение).
54. J o h a n s s o n K. R., S a r l e s W. B., Bacteriol., Revs., 13, 25—45 (1949).
55. R e y n i e r s J. A., Microsurgical and Germ-Free Techniques, Charles C. Thomas, Springfield. Ill., 1943.
56. L o e b L., The Biological Basis of Individuality, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1947.

## Глава X

### *Индивидуальность в питании*

Прежде чем обсуждать проблему питания во всех ее аспектах и возможность регулирования питания как средство решения некоторых вопросов, возникающих в связи с биохимической индивидуальностью, мы последовательно рассмотрим отдельные пищевые элементы и вещества, в отношении которых доказательства индивидуальных различий заслуживают особого внимания. Мы предпочитаем проанализировать с этой точки зрения только некоторые из известных пищевых веществ, но это, разумеется, не означает, что в отношении других веществ, не упомянутых в нашем изложении, не существует индивидуальных различий.

#### **Калий**

Нормальные пределы колебаний в содержании калия в сыворотке крови по данным, приведенным в сводке Олбриттона, составляют 3,6—4,8 мэкв/л. Сандерман и Бёрнер [1] приводят данные из двух более поздних работ, в которых найденные пределы колебаний оказались большими: 3,6—6,2 и 3,1—5,3. В одной из работ [2], в которой были исследованы индивиды «с нарушенным обменом калия», были найдены колебания содержания калия в плазме крови в пределах от 2,4 до 9,0 мэкв/л. Учитывая общую всем исследователям тенденцию принимать как бесспорные средние или хорошо совпадающие результаты и отбрасывать крайние значения, можно с уверенностью предположить, что для всего населения в целом (которое включает и не совсем здоровых людей) содержание калия в плазме различается у отдельных индивидов по крайней мере в 2 или 3 раза. То, что эти

колебания действительно существуют, не вызывает серьезного сомнения; то, что они могут определяться генетическими факторами, подтверждают косвенные данные, полученные на животных. Было, например, установлено, что содержание калия в форменных элементах крови у различных пород овец сильно колеблется — различия достигают 9-кратных (см. табл. 6).

Наиболее убедительным доказательством существенных вариаций потребности в калии у людей служит встречающийся в некоторых семьях перемежающийся паралич, сопровождающийся пониженным содержанием калия в крови. В период паралитического приступа или перед его наступлением содержание калия в плазме больных падает до 2,6—3 мэкв/л [2], а в отдельных случаях даже до 1,95 мэкв/л [4]. Улучшение состояния больных наступает быстро, в течение 30 мин. после введения 2—5 г хлористого калия. Хотя эта болезнь, очевидно, в таком плане никогда не рассматривалась, можно думать, что она вызывается передаваемой по наследству потребностью в увеличенном количестве калия. Значительная изменчивость потребности в калии в любой группе людей, возможно, обуславливается генетическими различиями в ферментных системах и в скорости выделения калия. Калий необходим для различных ферментных систем, и частичный генетический блок в образовании любой из них, совместно с другими причинами, может повысить потребность в калии. Очевидно, в связи с важной ролью калия в расщеплении жиров, у людей, подверженных семейному перемежающемуся параличу, приступы бывают реже, если эти люди находятся на диете с низким содержанием жира.

Учитывая большую изменчивость индивидуальной потребности в калии, можно заранее предсказать, что потребность в натрии также должна варьировать. Мы, однако, не будем обсуждать здесь этот вопрос и укажем лишь, что ежедневное потребление хлористого натрия у людей варьирует от 2 до 30 г в день [5] и что соли натрия становятся высоко токсичными на фоне недостатка калия [6]. Автору представляется крайне неправдоподобным, что различия в потреблении натрия могут быть полностью отнесены за счет различий

в «привычках». Весь вопрос о диетах, бедных солями, нуждается, по нашему мнению, в пересмотре с учетом изложенных выше фактов.

### Кальций

По своему значению для организма, а также в связи с тем, что его содержание в пище легко может оказаться недостаточным, кальций среди других пищевых элементов играет особую роль.

Хотя известные нам пределы колебаний содержания кальция в плазме и не особенно велики (см. стр. 71), все же у нас имеются прямые доказательства большой индивидуальной изменчивости потребности в кальции, поступающем с пищей. Мейси [7] привел в качестве примера двух нормальных 5-летних детей, живущих в одних и тех же условиях и получающих одинаковую пищу; у одного из них в организме удерживалось в среднем 264 мг кальция в сутки в течение 45 дней, у другого — на 78% больше (469 мг). Эти различия, согласно данным тщательно проведенного исследования Стеггерда и Митчелла [8] — исследования, непосредственно относящегося к проблеме изменчивости, — ниже истинно существующих. При изучении баланса кальция у 19 здоровых мужчин указанные авторы нашли, что у одного из них при потреблении 225 мг кальция в сутки поддерживалось состояние равновесия, тогда как другой (противоположная крайность) при потреблении 261 мг кальция в сутки терял ежедневно 256 мг. Общая потребность в кальции для поддержания состояния равновесия у этих 19 человек колебалась в опыте, продолжавшемся не менее 20 дней, от 222 до 1018 мг в сутки. Пределы колебаний при расчете суточной потребности на 1 кг веса тела составляли 3,52—16,16 мг. При обоих этих способах расчета крайние значения различались более чем в 4,5 раза. Положение в отношении кальция таково, что Пищевой комитет Национального научно-исследовательского совета (Food and Nutrition Board of the National Research Council), который, как правило, придерживается консервативных позиций, утверждает: «Между отдельными индивидами существуют широкие колебания. В основе этих колебаний лежат, по-видимому,



метаболические различия, которые нельзя объяснить потреблением или всасыванием».

Если проводить исследования на представителях обоих полов и на больших группах людей (включающих и людей не вполне здоровых), то, возможно, будут обнаружены различия больше 4,5-кратных. Выше мы уже видели, что даже в пределах относительно маленькой группы, состоявшей всего из 19 мужчин, удалось обнаружить все градации потребности в кальции. Поэтому установление «среднего» значения представляется нам не столь важной задачей — слишком много имеется людей, потребность которых в кальции весьма далека от «средней».

Когда говорят о кальции, то прежде всего вспоминают, что он служит составным элементом костей (и зубов), потому что большая часть кальция в организме находится в костях. Кальций, однако, необходим и для свертывания крови, и для нормальной функции мышц и других тканей в организме, причем его значение для этих тканей не может быть оценено только на основании его относительного содержания в них. Кальций, конечно, необходим для образования костей и для поддержки их структуры, но он, без сомнения, имеет и другие крайне важные функции, ибо он необходим для многих ферментных систем. Сейчас имеются многочисленные материалы, показывающие, что здоровье и продолжительность жизни находятся в зависимости от непрерывной доставки кальция с пищей.

Вариации потребности организма в кальции могут быть обусловлены различным содержанием витамина D в диете, различиями во всасывании и экскреции, в активности паращитовидных желез, в образовании стероидных гормонов, в функции щитовидных желез, в поступлении фосфора с пищей и в его использовании [10].

Мы не собираемся обсуждать эти факторы, хотя такое обсуждение могло бы помочь в некоторых случаях снизить чрезмерную потребность в кальции путем устранения причин, которые ее вызывают. Здесь нужно в первую очередь подчеркнуть тот факт, что у отдельных людей при обычных условиях потребность в каль-

ции варьирует от человека к человеку в широких пределах — различия могут быть 5-кратными.

Существуют многочисленные болезни, связанные с нарушениями обмена веществ (спазмофилия и некоторые виды тетании, стеаторея, остеомалация, артриты старческого возраста, эпилепсия и т. д.), в которых «замешан» (или может быть «замешан») кальций. Каждая из этих болезней должна быть изучена с точки зрения широкой изменчивости потребности в кальции, которая, вероятно, определяется генетически и проявляется у «нормальных» людей в такой же степени, как и у больных с явной формой заболевания.

В восточных странах, как известно, имеются миллионы людей, никогда не потребляющих кальция в тех количествах, которые, например, считаются нормой в Америке. Принято думать, что эти люди адаптировались в жизни в условиях низкого потребления кальция. Однако механизм, с помощью которого осуществляется такая адаптация, неизвестен. Если люди с высокой потребностью в кальции попадут в условия, где она не сможет быть удовлетворена, они либо будут страдать от этой недостаточности, либо погибнут. Хотя для окончательного ответа и нет еще достаточного количества данных, все же можно допустить, что потребности в кальции (и других элементах питания) не идентичны в различных этнических группах и что способность людей к адаптации в какой-то степени наследственна.

Неопубликованная работа из лаборатории автора [11] показывает, что у лабораторных мышей потребность в кальции сильно варьирует. Так же обстоит дело у крыс [12] и, по-видимому, у крупного рогатого скота [13]. Когда скот пасется по пшенице, то через некоторое время отдельные животные начинают отбиваться от стада, а затем у них развиваются судороги. От этих судорог животных можно полностью излечить введением солей кальция. Заслуживает внимания тот факт, что это происходит не со всеми животными в стаде, а только с некоторыми из них. По-видимому, у некоторых животных наследственная потребность в кальции больше той, которая может быть обеспечена таким кормом. Другие коровы остаются здоровыми и не страдают от

«пшеничной болезни». Любопытно, что совершенно аналогичные явления происходят, по-видимому, и при недостатке магния. На определенных пастбищах некоторые коровы страдают от судорог, что связано с недостаточным содержанием в корме магния.

Наличие индивидуальной изменчивости в потребности в кальции подтверждает существование подобной же изменчивости потребностей в магнии и фосфоре, так как эти элементы тесно связаны между собой. Мы, однако, не будем рассматривать детально указанные пищевые элементы с этой точки зрения.

### Микроэлементы

Выше уже приводились доказательства существенных различий потребности в йоде у разных людей. Не только содержание гормона щитовидной железы в крови обнаруживает высокие индивидуальные колебания, но в эндемичных областях не у всех людей наблюдается развитие простого зоба в результате недостатка йода. В то же время в неэндемичных областях, где содержание йода в пище достаточно для большинства людей, существуют некоторые индивиды, страдающие от его недостатка. Есть также указания и на то, что добавления к пище йода в виде йодированной соли может вызвать неблагоприятные последствия у некоторых индивидов.

Что касается других, менее изученных микроэлементов, то в отношении их столь же четких доказательств существенной изменчивости в потребности нет, но это еще не означает, что такой изменчивости вообще не существует. О меди Вэлли [14] пишет: «По мнению большинства исследователей, содержание меди в сыворотке нормальных людей отличается замечательным постоянством; в наших опытах, в полном соответствии с данными других авторов, показано, что оно меняется от одного индивида к другому в пределах 84—137  $\mu\text{г}$  на 100 мл сыворотки...» Картрайт [15] приводит несколько большие пределы колебаний — 68 и 161  $\mu\text{г}\%$  для 128 нормальных человек обоего пола и указывает, что гипокупремия встречалась только два раза среди сотен определений. В тех случаях, когда содержание

меди в крови уклоняется от «нормы», обычно наблюдается его повышение, а не понижение.

При многих условиях (инфекционные заболевания, простуда, анемия, инфаркт миокарда, лейкемия, злокачественные опухоли) содержание меди в плазме значительно увеличивается. Во время беременности (40-я неделя) среднее содержание меди составляет около 260  $\mu\text{г}\%$ . Изменение уровня меди в плазме под влиянием различных факторов служит убедительным доказательством важного физиологического значения этого элемента. Большая часть меди в плазме используется для образования специфического белка, называемого *церулоплазмином* [16].

Интерпретация приведенных выше факторов по изменению содержания меди в плазме по необходимости в какой-то степени спекулятивна. Представляется вероятным, что мобилизация меди из резервов (или, возможно, ассимиляция из пищи) при различных заболеваниях и т. п., а также повышение уровня медьсодержащих белков в крови есть не что иное, как особого типа защитный механизм. Если это верно, то можно допустить, что различные указанные выше факторы могут увеличивать потребность в меди. Считается, например, что во время беременности потребность в меди повышается [15]. Заслуживает также внимания наблюдение, показавшее, что суточное выделение меди с мочой у 10 нормальных мужчин колебалось от 0 (у 3 человек) до 26  $\mu\text{г}$  [17].

Первостепенный интерес для обсуждаемой нами проблемы представляет вопрос о том, имеются ли существенные отличия между людьми по их потребности в меди? Может ли быть, что некоторые люди из-за высокой потребности в меди страдают от ее недостаточности, находясь на диете, которая с общей точки зрения считается хорошей? Пока еще нет достаточного материала, чтобы ответить на эти вопросы вполне определенно. Теоретически рассчитанная суточная потребность в меди для человека составляет около 2 мг, но наблюдалась и увеличенная задержка меди в организме — до 8 мг в сутки. Детям ежедневно необходимо около 80  $\mu\text{г}$  меди на 1 кг веса. Ежедневное потребление меди

у населения Америки составляет в среднем около 2,26 мг. Маловероятно, чтобы среди этого населения встречались случаи *острой* недостаточности меди, аналогичной той, которая наблюдается у крупного рогатого скота в Голландии или у овец в других странах [18]. Однако менее выраженная недостаточность меди может существовать и может играть определенную роль в возникновении болезней, этиология которых представляется нам пока еще неясной. Предположим, что некоторые люди потребляют и ассимилируют половину того количества меди, которое им требуется для обеспечения хорошего здоровья. Каких симптомов недостаточности следует при этом ожидать? Из того, что мы знаем, можно аргументированно заключить, что такая недостаточность способна вызвать нарушение функций любой ткани или органа в организме, включая нервные ткани [18], семенники и печень (см. стр. 193); она же может быть причиной общего нарушения всех функций организма и в результате — общего недомогания. Для оценки состояния больного со стороны питания, обычные клинические симптомы следует сопоставлять с биохимическими данными [19].

Вопрос о возможном существовании наследственно обусловленной недостаточности меди связан с вопросом о содержании в пище других элементов, в частности молибдена. Известно, что избыток молибдена в корме животных приводит к недостаточности меди [18].

Содержание в крови *цинка* при определении у 31 нормального индивида колебалось в очень больших пределах (от 50 до 650  $\mu\text{g}\%$ ), причем колебания были особенно заметны в плазме. Только в одном случае были проведены повторные определения у одного и того же человека в течение 15 дней подряд, но они обнаружили колебания от 90 до 330  $\mu\text{g}\%$ . Поэтому размах индивидуальной изменчивости, если таковая и существует, в данном исследовании [20] не мог быть установлен. В нашей лаборатории замечено, что у некоторых людей могут существовать относительно очень большие колебания по какому-либо специфическому показателю, а у других индивидов той же группы таких колебаний может и не быть.

Тот факт, что цинк является компонентом ферментной системы карбоангидразы, не оставляет сомнений в его физиологическом значении. Количество цинка в эритроцитах изменяется параллельно изменению активности карбоангидразы [21]. Лейкоциты, в которых карбоангидраза отсутствует, содержат в 25 раз больше цинка (на клетку), чем эритроциты [20]. Вероятно, исследования по содержанию цинка в различных клетках белой крови наряду с исследованием различий в составе этих клеток у отдельных индивидов (см. стр. 49) приведут к открытию существенных индивидуальных различий.

Большие колебания содержания цинка в селезенке у трех человек уже упоминались выше. Было проведено также исследование по потреблению и выделению цинка у 13 девушек-студенток, получавших диету, выбранную ими по своему вкусу. Хотя выделение в моче колебалось (различия свыше 3-кратных), полученные данные все же не могли подтвердить наличия большой изменчивости [22].

Имеется интересное наблюдение, свидетельствующее о возможном существовании больших индивидуальных различий потребности в *кобальте*. Известно, что крупный рогатый скот и овцы на некоторых пастбищах обнаруживают симптомы кобальтовой недостаточности. Между тем у лошадей, кроликов, сумчатых животных и крыс такой недостаточности не отмечали. Очевидно, их потребность в кобальте находится на значительно более *низком* уровне [18]. Если существует столь большая, наследственно закрепленная разница между отдельными видами животных, то можно ожидать, что среди людей также будут обнаружены существенные отличия в этом отношении. В одной работе было показано, что задержка кобальта в организме различных людей при сравнимых условиях варьирует в широких пределах.

### Аминокислоты

Имеется ряд оснований предполагать, что количество аминокислот, требующихся разным людям, различно. Многие ферменты, участвующие в обмене и взаимопревращениях аминокислот, уже известны, и отличия

в активности этих ферментов, а также тех, которые принимают участие в синтезе белков, у разных людей могут, вероятно, обуславливать количественные отличия индивидуальных потребностей в аминокислотах.

Как уже отмечалось ранее, типы выделения аминокислот, состав аминокислот слюны и состав аминокислот кишечного сока специфичны для каждого индивида. Все это согласуется с представлением об индивидуальных потребностях. Тот факт, что содержание отдельных аминокислот в плазме колеблется в очень широких пределах (возможно, специфичных для каждого человека; см. стр. 77) подтверждает ту же мысль.

Как хорошо известно, существуют значительные видовые различия потребности в белках и аминокислотах, определяемые наследственностью. Заслуживает внимания и то, что количество аминокислот, необходимое взрослым людям для поддержания веса, заметно отличается от количества, которое необходимо детям в период роста.

Меньше внимания обращалось на индивидуальные различия в потребностях. Была сделана попытка определить потребность взрослого человека в отдельных незаменимых аминокислотах (для поддержания азотистого равновесия). Исследование проводилось на группе молодых мужчин. Роуз [25] приводит следующие пределы индивидуальных колебаний: триптофан 0,15—0,25 г в сутки; лизин 0,4—0,8 г; лейцин 0,5—1,10 г и треонин 0,3—0,5 г.

Для большинства изученных аминокислот данные получены на небольшом числе людей (даже для триптофана, который изучен более тщательно, чем остальные аминокислоты, число исследованных случаев не превышает 30); это позволяет думать, что при исследовании больших групп людей пределы колебаний будут еще шире.

Альбанезе [24] на основании работ Марлина и его сотрудников [26] считает, что величины, которые Роуз приводит как достаточные, на самом деле примерно в 3 раза ниже действительной потребности.

По-видимому, аминокислоты, которые обычно не считаются обязательными для поддержания азотистого

равновесия, также могут быть «незаменимыми» для некоторых взрослых людей (возможно, по генетическим причинам). Это подтверждается данными Альбанезе [24], который наблюдал, что число сперматозоидов у мужчин с «идиопатической гипоспермией» увеличивалось в несколько раз при введении 8 г аргинина в день. Объяснение этого факта, возможно, следует искать в том обстоятельстве, что около 80% протаминов спермы состоит из аргинина. Возможно, у некоторых людей существует частичный генетический блок, который, например, затрудняет образование аргинина из других аминокислот. У таких людей «идиопатическая гипоспермия» может возникнуть именно по этой причине (разумеется, также и по любой другой), и поэтому для нормального функционирования такого организма будет требоваться аргинин.

Обширная и спорная литература имеется по вопросу повышения «умственных способностей» экспериментальных животных и умственно отсталых детей при введении глутаминовой кислоты. Любопытно, что глутаминовая кислота никогда не считалась незаменимой аминокислотой для млекопитающих (хотя она является таковой для цыплят). Роуз и его сотрудники [27] нашли, что глутаминовая кислота увеличивает рост молодых крысят-отъемышей, когда ее добавляют к 10 незаменимым аминокислотам; но удаление глутаминовой кислоты из смеси 19 аминокислот давало лишь очень незначительное (вряд ли достоверное) уменьшение роста.

Вероятно, отдельные люди (и лабораторные животные) заметно различаются по своей способности использовать глутаминовую кислоту и превращать другие заменимые аминокислоты в глутаминовую кислоту, и наоборот. Если это действительно так, то вполне понятно, что у некоторых людей (или лабораторных животных) при введении больших количеств глутаминовой кислоты с пищей будет улучшаться как физиологическое, так и психическое состояние. Этим же может быть объяснено благоприятное влияние введения глутаминовой кислоты на «умственные способности». Данные, полученные в этих исследованиях, характерны тем, что четкие симптомы улучшения проявляются только у некоторых индивидов,



однако это улучшение недостаточно значительно для того, чтобы повлиять на средние результаты для всей группы. Хотя мы и не считаем целесообразным вдаваться в полемику по этому вопросу, нам все же хочется отметить, что, поскольку различные линии лабораторных животных (точно так же, как и отдельные животные) заметно отличаются по своему аминокислотному обмену [28], положительные результаты, полученные для одной линии или группы особей, не могут быть аннулированы отрицательными результатами, полученными при использовании других групп животных.

Влияние глутаминовой кислоты на «умственные способности», так же как и многие родственные проблемы, нуждается в более детальном изучении с учетом высказанных здесь соображений.

В наше время, когда белки привлекают к себе так много внимания под разным углом зрения, необходимо всегда иметь в виду, что потребность в белках и специфических аминокислотах у разных индивидов может заметно варьировать.

### Витамин А

Хотя этот витамин был одним из первых открытых витаминов и хотя химические взаимоотношения между разными его формами относительно хорошо известны, все же количественная потребность людей в этом витамине пока еще точно не установлена. В 1932 г. фирма «Мид Джонсон энд компани» предложила 15 000 долларов премии тому, кто: 1) установит клиническое значение витамина А (если таковое имеется), или 2) определит количественную потребность человека в витамине А, или 3) докажет, что витамин А в количествах больших, чем содержится в хорошо сбалансированных диетах, оказывает благоприятное влияние на физиологию человека.

Спустя 13 лет, когда четверо из семи первоначально назначенных членов жюри уже умерли и были заменены новыми, все еще не было серьезных претендентов на эту премию, и жюри сообщило инициаторам премии, что за истекший период не было опубликовано работы (или работ), которые бы отвечали хотя бы одному из требо-

ваний конкурса. «Результаты современных исследований, — говорилось в заключении жюри, — не решают проблему в той форме, в какой она была сформулирована». Члены жюри рекомендовали отменить конкурс, что и было сделано [29]. Восемь лет спустя положение существенно не изменилось, и Пищевой комитет был вынужден заявить: «Комитет признает, что в настоящее время потребность в этом витамине точно установить нельзя [30]».

Имеется несколько причин, объясняющих такую «отсталость» в этом вопросе: 1) слабая постановка клинических исследований вообще; 2) трудности, связанные с существованием в природе нескольких форм витамина А, и 3) серьезные затруднения, обусловленные тем, что потребность людей в витамине А, вероятно, в высшей степени изменчива.

Наиболее веское доказательство реальности этих последних затруднений получено в работах на крысах. Шерман и сотрудники [31—33] сначала установили уровень потребления витамина А (не обязательно минимальный), при котором у животных не проявлялось симптомов витаминной недостаточности на протяжении 58 поколений. Корм содержал 3 единицы витамина на 1 г воздушно-сухого веса. Затем отдельным группам животных стали давать корм, содержащий в 2—4 раза больше витамина А. При этом оказалось, что изменчивость роста прогрессивно уменьшается с увеличением уровня потребления витамина. Хотя авторы сами и не дали подобной интерпретации, но, очевидно, объяснение состоит в том, что с повышением дозы витамина А большая часть животных (потребности которых были различными) получила оптимальное количество витамина. Продолжительность жизни животных, плодовитость и т. д. в целом по группе улучшались при повышенном потреблении витамина, так как отдельные животные, с более высокой потребностью в витамине, имели теперь возможность удовлетворить эту потребность.

При биологическом определении витамина А на крысах постоянно сталкиваются с большой изменчивостью в результатах. По этой причине для таких экспериментов тщательно отбирают 10—15 животных, обычно самцов,

и для каждой испытуемой пробы берется средний результат. Некоторые линии животных дают совпадающие результаты, тогда как другие вообще нельзя использовать для таких определений. Благодаря любезности Дейела, автор получил необработанные материалы по биологическому определению витамина А [34]. Из этих материалов видно, что при дозе, при которой все крысы (самцы) заметно росли, различия в росте среди 10—12 крыс, использованных для каждого определения, были в отдельных случаях примерно 3-кратными. При низком уровне потребления витамина А одна крыса прибавила в весе 31 г, тогда как другая, напротив, потеряла 12 г. Без сомнения, если бы крысы не отбирались так тщательно, изменчивость была бы еще больше.

Пауль и Пауль [35] изучали эффект различных доз витамина А, используя для каждого определения по 10—12 крыс. Они нашли, что доза, в 10 раз превышающая предполагаемый минимальный уровень потребления витамина, дает лучшие результаты, чем любые другие испытанные количества. При этом уровне потребления (20 единиц на 100 г веса тела в сутки) у 17 крыс из 19 были нормальные зубы и нормальное зрение, но у одного животного наблюдались некоторые аномалии зубов, а у другого было явно нарушено зрение. При использовании  $\frac{1}{5}$  этого количества (4 единицы на 100 г веса тела) 20% крыс имели нормальные зубы и 60% — нормальные глаза. При  $\frac{1}{10}$  максимального уровня (2 единицы на 100 г веса тела) у 26% крыс зрение было нормальным, но у всех животных отмечались отклонения от «нормы» со стороны зубов. Таким образом, если 20 единиц было *недостаточно* для отдельных крыс, то 4 единиц уже было *достаточно* для 20% животных. Это указывает на более чем 5-кратные различия в потребностях даже среди относительно однородных белых крыс.

Нет сомнения в том, что если бы испытывалась гетерогенная популяция крыс, то изменчивость потребности в витамине А была бы не менее 10-кратной. Имеются достаточные основания аргументировать, что у отдельных групп людей эта изменчивость достигает того же порядка.

Когда было проведено изучение использования витамина А на группе из 18 мужчин и 7 женщин, обнаружилось большие вариации содержания витамина в крови после его введения, особенно среди мужчин [36]. (Как у животных (крыс), так и у людей индивиды разного пола реагируют на витамин А несколько различно.) Когда 134 000  $\mu\text{g}$  витамина А в четырех различных формах, а именно: витамин А — спирт, витамин А — ацетат, витамин А — естественный эфир № 1 и витамин А — естественный эфир № 2 четыре раза давали с пищей группе из 18 мужчин, содержание витамина А в сыворотке крови через 6 час. составляло соответственно: 178—1423, 122—1170; 110—1183 и 114—1230  $\mu\text{g}\%$ . Эти почти 10-кратные различия в содержании витамина в сыворотке крови, конечно, еще не означают 10-кратных различий в потребности, но они все же показывают, что когда витамин дается в относительно больших дозах, то его обмен в различных организмах различен.

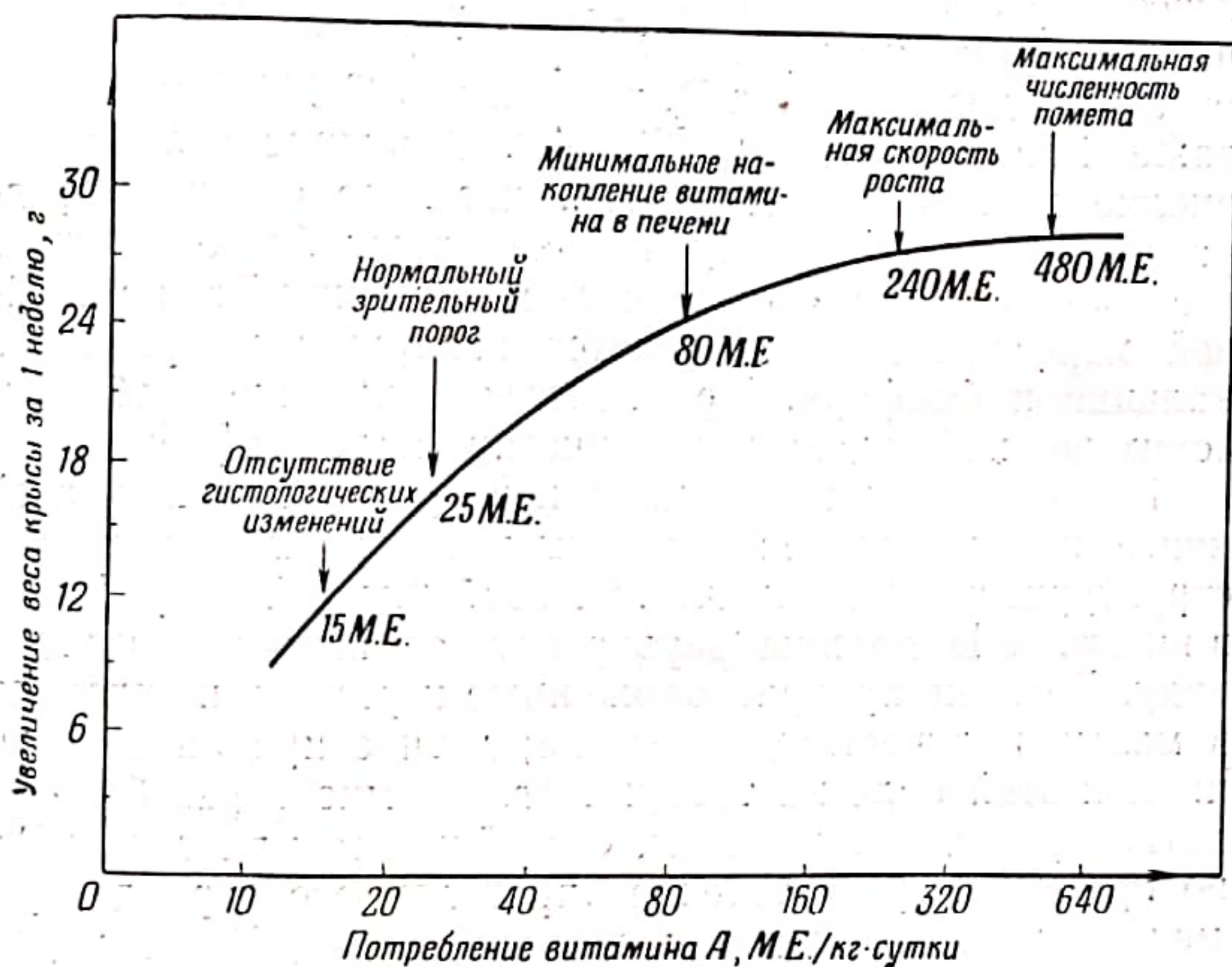
Предположение о том, что потребность людей в витамине А значительно варьирует у разных индивидов, находит подтверждение в работе Поппера и Штейгмана [37]. В группе из 92 человек, в которую входили 65 госпитализированных больных (случай перелома и т. п.), были найдены при 4 определениях в течение суток 10-кратные индивидуальные различия в содержании в плазме витамина А и 30-кратные — в содержании каротиноидов. Заметных колебаний у одних и тех же индивидов при повторных определениях обнаружено не было. У 7 госпитализированных больных, служивших контролем, при ежедневном определении в течение 7—18 дней также не было найдено значительных изменений. Подобное же постоянство наблюдали ранее и другие авторы.

Доказательства существования значительных вариаций потребности в витамине А у людей вовсе не столь определены, как можно было бы желать. Тем не менее, несомненно, нужно обладать большим предубеждением, чтобы пренебречь фактами, которые мы привели, и полагать, что колебания в этой потребности незначительны.

Дополнительным доказательством существования широких колебаний потребности в витамине А является тот факт, что высокие дозы этого витамина (много выше, чем предполагаемая нормальная доза) оказывают благоприятное влияние на некоторых людей при заболеваниях кожи, куриной слепоте и т. д., тогда как низкие дозы не дают эффекта. Быть может, правда, это отчасти объясняется недостаточно эффективным всасыванием. Но если одному человеку требуется в 10 раз больше витамина, чем другому, вследствие затрудненного всасывания, то эта повышенная потребность столь же реальна, как и в том случае, когда затруднения возникают на какой-либо другой стадии использования витамина.

Потребность организма в витамине А не связана с каким-либо одним органом или тканью. Он необходим для нормального зрения, для развития костей и зубов, для нормальной функции эпителия кожи и других органов, а также при размножении и т. д. Поэтому можно ожидать, что недостаточность витамина А будет проявляться во многих формах и симптомы ее у различных людей будут разными. Благоприятное действие введения витамина А также может проявляться различно у разных людей, и это позволяет объяснить, почему столь многие случаи улучшения при различных недомоганиях врачи и другие исследователи приписывают (и нередко, вероятно, справедливо) введению витамина А. Вещество, обладающее такими многообразными функциями, должно оказывать различное влияние на разных людей, и, конечно, у некоторых индивидов, потребность которых в витамине низка и полностью удовлетворяется получаемой диетой, его введение не будет давать результатов. Бессей, обсуждая проблемы питания, продемонстрировал на примере витамина А, сколь различны количества витамина, требующиеся для поддержания отдельных функций у лабораторных крыс. Мы воспроизводим здесь заимствованный из его работы график, который подтверждает это положение (фиг. 16). Нужно отметить, что имеются почти 30-кратные различия между тем количеством, которое обеспечивает отсутствие гистологических отклонений, и тем, которое необходимо для получения максимальной воспроизводимости резуль-

татов (однородность в реакции). Эти данные в высшей степени показательны как свидетельство большой изменчивости в потребностях отдельных тканей и отдельных животных.



Фиг. 16. Влияние витамина А на рост и развитие крыс.

### Витамин D

Потребность взрослого человека в витаминах этой группы не установлена количественно. Большинство исследований в этой области предприняты с целью предотвращения или лечения рахита у детей, и рекомендованная Пищевым комитетом доза составляет 400 единиц; однако даже для «нормальных» детей получены доказательства изменчивости потребности в витамине D. Согласно Спайсу и Батту [38], «активированное молоко не обладает достаточной витаминной активностью для предотвращения рахита в тех случаях, когда имеется предрасположение к рахиту» (курсив мой. — Р. У.). Эти авторы отмечают, что для «предрасположенных» детей

суточная потребность в витамине может достигать 5000—10 000 единиц.

Однако наиболее убедительным доказательством изменчивости потребности в витамине D служат хорошо известные случаи «рахита, устойчивого к витамину D», при котором больные реагируют лишь на введение огромных доз витамина D, иногда до 100 000, 500 000 или даже 1 500 000 единиц [39, 40]. Меньшие количества, вполне достаточные даже для детей со средним предрасположением к рахиту, не оказывают благоприятного действия на детей, «устойчивых к витамину D», по крайней мере в том, что касается задержки в организме кальция и фосфора. При использовании же особо высоких доз наблюдаются токсические явления [40].

В соответствии с концепцией, развиваемой в этой книге, представляется вероятным, что в силу различных структурных и биохимических особенностей потребность в витамине D должна варьировать от индивида к индивиду. Дети, не предрасположенные к рахиту, нуждаются в малых количествах витамина; дети с предрасположением к этой болезни требуют его во много раз больше; дети, страдающие рахитом, «устойчивым к витамину D», по крайней мере в течение определенного периода времени, нуждаются в очень высоких дозах. Вероятно, не существует резких границ между нормальными детьми, детьми, предрасположенными к рахиту, и детьми, страдающими «рахитом, устойчивым к витамину D». Предрасположенные к рахиту индивиды могут составлять значительный процент популяции. Парк установил по смертно на 230 детей, что около 46,5% детей между 2 и 14 годами имели гистологические признаки рахита [41].

### Витамин С

В отчетах о вспышках цинги на парусных судах в дни долгих путешествий мы находим указания на индивидуальные различия в потребностях там, где речь идет о витамине С. В книге Дана «Два года службы матросом» описывается, например, как один из членов команды едва не погиб от тяжелой формы цинги, в то время как у многих других совершенно отсутствовали всякие сим-

птомы этой болезни. Так как все члены команды этого судна жили одинаково долго на диете, недостаточной в отношении витамина С, то при одинаковой конституции все они должны были бы примерно в одно и то же время заболеть цингой. Небольшой недостаток в потреблении витамина С может вызвать многие нарушения, не являющиеся типичными симптомами цинги. Доллдорф [42] считает, что недостаточность витамина С может вызывать идиопатические геморрагии, субпериостальные геморрагии, петехиальные геморрагии, ревматизм (у детей), остеомиелит, нарушение процесса заживления ран и геморрагический гингивит. Мак-Лестер [43] рассматривает болезни зубов, анемию, криптогенные геморрагии и катаракты, эндокринные нарушения, желудочно-кишечные расстройства (включая ахлоргидрию) и восприимчивость к инфекциям, а также повышенную чувствительность к мышьяковистым и другим ядам с точки зрения недостаточности витамина С. В работе Яверта [44] указывается, что недостаточность витамина С может быть одним из факторов, обуславливающих самопроизвольные аборт. Парк [45] наблюдал, что «даже при развитии явной болезни (т. е. витаминной недостаточности. — Р. У.) имеется длительный скрытый период, в течение которого без выраженных внешних симптомов происходят изменения в скелете». Хорошо известно, что кости скорбутных морских свинок становятся почти такими же тонкими и хрупкими, как яичная скорлупа, но это происходит постепенно, и первые стадии заболевания не удается обнаружить обычными средствами.

Нет сомнения в том, что существует большой разрыв между количеством витамина С, необходимым, чтобы предотвратить явную цингу, и тем, которое требуется для поддержания хорошего здоровья. Около 0,5 мг аскорбиновой кислоты в день предохраняют молодых растущих морских свинок от симптомов цинги, но при 10-кратном увеличении потребления происходит заметное улучшение общего состояния животных [46].

Что касается людей, то еще не ясен вопрос о том, какой уровень насыщения ткани витамином следует считать оптимальным. У морских свинок нарушения в развитии резцов появляются тогда, когда концентрация



витамина С в тканях составляет 40% максимума; симптомы же цинги не обнаруживаются до тех пор, пока насыщение тканей витамином не упадет до значительно более низкого уровня (около 20% максимума). У разных индивидов проявления слабой недостаточности витамина С, по-видимому, различны, и только высокая степень насыщения может предохранить от повреждений все уязвимые ткани [19].

Независимо от того, подтвердится это или нет, мы можем с уверенностью сказать, что, согласно недавно проведенным исследованиям, содержание аскорбиновой кислоты в сыворотке здоровых людей варьирует в широких пределах — от 0,02 до 3,1 мг%, а количество витамина, необходимое для насыщения тканей, колеблется в пределах от 0,6 мг (или меньше) до 2,85 мг на 1 кг веса тела. Недостатком исследований, проводившихся в этом направлении, с нашей точки зрения, является небольшое число объектов. Нередко число исследованных не превышало 12 человек, а иногда их было всего 3, 5, 7 или 9. В одном исследовании, проведенном на 9 молодых женщинах, было найдено, что одной из них требуется (для насыщения всех тканей организма) 0,6 мг или меньше витамина на 1 кг веса тела; у 6 женщин эта потребность составляла 1,4—1,8 мг, а у 2 — 2,2 мг и выше [48]. Такие различия в группе из 9 человек дают основание считать, что в большей группе, включающей к тому же и не вполне здоровых людей, колебания могут быть очень большими.

Вследствие вероятных различий в уязвимости разных тканей у отдельных людей очень возможно, что потребность в витамине С для сохранения хорошего здоровья может варьировать от индивида к индивиду в большей степени, чем количество витамина С, необходимое для насыщения тканей. Легко представить себе, например, что некоторые люди могут оставаться здоровыми и не обнаруживать никаких симптомов недостаточности, когда их ткани насыщены витамином С на 50%. Другим же людям по причине большей уязвимости специфических тканей может постоянно требоваться большая степень насыщения. Доллдорф [49] имеет в виду нечто, напоминающее устойчивую к витамину С недостаточ-

ность, когда пишет: «Даже эти большие количества, (75—100 мг витамина в день) недостаточны для поддержания насыщения у некоторых больных» (курсив мой. — Р. У.). При болезни Ходжкина, затяжных лихорадках разного происхождения, острых ревмокардитах и туберкулезе потребность в витамине С, по данным Доллдорфа, может быть «крайне высокой».

### Витамины группы В

Поскольку многие витамины группы В являются компонентами известных ферментных систем, а образование последних находится, как известно, под генетическим контролем, потребность в этих витаминах как в субстратах для синтеза ферментов неизбежно должна меняться от организма к организму в зависимости от генетической конституции. Выше уже отмечалось (стр. 20), что явление частичных генетических блоков было открыто в опытах с рибофлавином и что потребность организмов в витаминах группы В может сильно варьировать в зависимости от условий роста, особенно от температуры. Поэтому единственный вопрос, который нас интересует в данном случае, это вопрос о том, насколько велики упомянутые колебания у млекопитающих вообще и у человека в частности. Ниже мы приведем данные такого рода для некоторых витаминов группы В. Каждый из них, конечно, по-своему связан с ферментами и должен поэтому рассматриваться отдельно.

Тиамин был открыт первым из числа витаминов группы В. Однако, несмотря на это, наши сведения о степени изменчивости потребности человека в этом витамине далеко не столь определены, как этого хотелось бы. В первую очередь это объясняется отсутствием внимания или интереса к этому предмету.

Лайт и Кракас [50] ясно показали в 1938 г., что различные линии белых крыс имеют разную врожденную потребность в тиамине. Используемые в этом исследовании крысы линии В реагировали на 4 мг тиамин в день менее интенсивным ростом, чем крысы линии А на 2 мг тиамин. Это указывает на не менее чем 2-кратное различие в потребностях двух названных линий. Нужно

отметить, что исследованию подвергались не линии, полученные в результате тесного инбридинга (спаривание братьев и сестер на протяжении многих поколений), а обычные популяции крыс из числа тех, которые используются при изучении вопросов питания. Если бы авторы интересовались индивидуальными различиями потребности в витаминах, то они, без сомнения, нашли бы в своих материалах подтверждение тому, что *внутри каждой линии* имеются отдельные животные с высокой потребностью в тиамине и другие животные, у которых эта потребность невелика. Если крыс линии А, обладающих наименьшей из всей группы потребностью в тиамине, сравнить с теми крысами линии В, потребность которых окажется наивысшей в группе, то различия (даже среди относительно однородных белых крыс) будут, без сомнения, намного больше 2-кратных.

Найдено также, что различные породы цыплят имеют разную потребность в тиамине [51].

Вопрос о том, сколько тиамина требуется человеку, был предметом многочисленных исследований, но мы не можем здесь дать обзор этой литературы. Большинство исследователей исходило из предположения, что потребность «нормального» взрослого человека колеблется в небольших пределах и что потребность «нормального» ребенка также довольно постоянна. Если считать это предположение правильным, то тогда, разумеется, проверив 3 или 6 человек и получив относительно хорошо совпадающие результаты, исследователь вправе считать, что он решил поставленную перед ним задачу.

Часто полагают также, что даже умеренную тиаминную недостаточность, если только это действительно недостаточность, всегда можно обнаружить по внешним признакам. По нашему мнению, это, вероятно, далеко от истины. В опытах с животными, например, для развития тиаминной недостаточности требуются недели, и задолго до появления внешних симптомов недостаточности анализ тканей показывает, что она уже имеет место и обмен в тканях нарушен. Значение других признаков, характеризующих уровень питания (помимо внешних симптомов), подчеркнуто в обзоре Лоури [19].

Интересный опыт, имеющий целью получить прямые данные относительно потребности человека в тиамине, был проведен Найаром и Холтом [52]. 9 юношей в возрасте от 16 до 23 лет получали основную диету, очень напоминающую ту, на которой содержатся лабораторные животные. Эта диета состояла из очищенного от витаминов казеина, декстромальтозы, минеральной смеси и смеси витаминов. В начале опыта смесь витаминов содержала такое количество тиамина, что каждый исследуемый получал по 1 мг тиамина в день. Затем это количество постепенно уменьшали до тех пор, пока не развивалась тиаминная недостаточность. Если судить о тиаминной недостаточности по развитию невритов или отеков, сопровождающихся анорексией, а иногда рвотой, то придется признать, что она не проявилась у испытуемых даже и после нескольких месяцев получения пониженного количества тиамина. В конце концов, после того как испытуемые в течение нескольких месяцев получали тиамин в количестве 0,1—0,2 мг без проявления упомянутых выше симптомов, тиамин был полностью исключен из их диеты. В ближайшие 3—5 недель у 4 юношей из 9 развились клинические симптомы недостаточности тиамина, а у одного из испытуемых — пограничное состояние; четверо других не обнаруживали признаков недостаточности в течение 7 недель, пока велось наблюдение.

Для выяснения возможных источников тиамина у этих устойчивых индивидов были проведены анализы у 8 человек (4 устойчивых и 4 с тиаминной недостаточностью). Оказалось, что в кале устойчивых индивидов содержится в 20 раз больше свободного тиамина. Этот факт, бесспорно, указывает на большое значение синтеза тиамина кишечной флорой при данной специфической диете.

Из данных этого опыта вытекает ряд соображений. Во-первых, тот факт, что клинические признаки недостаточности не выявляются сразу или даже в течение всего экспериментального периода, не должен вызывать большого удивления. Если повторить тот же опыт с группой, состоящей из 9 молодых *взрослых* крыс, то крайне сомнительно, чтобы в течение соответствующего промежутка

времени (18 месяцев жизни человека соответствуют, конечно, не более чем 1 месяцу жизни крыс) у животных развился выраженный полиневрит. У быстро растущих молодых животных реакция на недостаток тиамин будет другая. Хотя считается, что тиамин и другие витамины группы В не «накапливаются» в обычном значении слова, тем не менее они, бесспорно, задерживаются тканями, и обычно довольно длительный период истощения предшествует резкому понижению уровня тиамин. Проведенный опыт в этом отношении весьма показательен, и вряд ли можно подвергать людей еще более суровым испытаниям.

В дополнение к сказанному, нужно отметить еще два факта: 1) среди 9 человек наблюдалась существенная изменчивость в реакции на недостаток тиамин в диете; 2) эта изменчивость обуславливалась скорее различиями в кишечной флоре, нежели непосредственной разницей в потребности. Необходимо, однако, отметить, что различия в потребности, основанные на различиях в кишечной флоре, столь же реальны и серьезны, как и те, которые имеют какое-либо другое происхождение.

Различия в кишечной флоре, возможно, зависят от внутреннего «климата», который отличен у каждого индивида (см. стр. 182). Если принять интерпретацию опыта в том виде, в каком она предложена авторами, то придется заключить, что некоторые люди практически могут обходиться без тиамин в диете, — вывод, который определенно свидетельствует об очень большой изменчивости в потребности.

Большинство других опытов по изучению потребности человека в тиамине [30] исходит, так же как и работа Найяра и Холта, из допущения, что отсутствие клинических симптомов недостаточности означает отсутствие самой недостаточности, — предположение, с которым мы не можем согласиться. Если наша концепция правильна, то имеется *очень много* тканей, органов и функций, которые могут поражаться при недостатке тиамин, но без легко заметных признаков поражения. Ведь тиамин несет известную функцию в каждой клетке организма. Если полагаться только на некоторые острые симптомы, как то: отеки, невриты, тошноту (которые к тому же

нельзя выразить количественно с какой-либо степенью достоверности), — то можно быть почти уверенным, что это в конце концов введет нас в заблуждение.

Хотя и нельзя утверждать, что витаминная недостаточность имеет место, до тех пор пока не появятся признаки, по которым ее можно обнаружить, но нельзя также утверждать, что этой недостаточности нет только на том основании, что эти признаки не обнаруживаются. У каждого индивида имеется свой особый тип распределения потребностей в организме; поэтому вовсе не обязательно, чтобы симптомы витаминной недостаточности, которые проявляются первыми у одного человека, были первыми также и у другого. Нельзя также ожидать, чтобы незначительное нарушение обмена в отдельных тканях привело к появлению резко выраженных общих или местных симптомов. В дальнейшем мы еще остановимся на этом более подробно, здесь же мы только укажем, что необходимо разработать более чувствительные методы определения недостаточности, нежели те, которыми мы в настоящее время располагаем; при этом условии мы сможем точно установить, какие количества тиаминна требуются тому или иному индивиду.

Была предпринята попытка определить потребность в тиамине на основе его выделения [53]. С этой целью было подвергнуто обследованию 8 здоровых женщин. Для 6 из них оказалось достаточно 500  $\mu\text{g}$  тиаминна на 1000 кал диеты. Меньшее количество тиаминна — 300  $\mu\text{g}$  — оказалось недостаточным для шести женщин и едва достаточным для двух. Количество экскретируемого тиаминна у разных людей при одном и том же потреблении заметно колебалось: различия между крайними значениями достигали 3-кратных.

Существование физиологической индивидуальности в том, что касается потребности в тиамине, доказывається также и тем, что содержание тиаминна в крови (главным образом в форменных элементах) поддерживается либо на низком уровне — 4—5  $\mu\text{g}$  на 100 г крови (около 30% случаев), либо на более высоком — 9—10  $\mu\text{g}$  (около 70% случаев) [54].

Петт [55], директор отдела питания департамента Национального здравоохранения Канады, на основе

«наиболее достоверных данных... по общему признанию, не вполне удовлетворительных», приводит следующие цифры, характеризующие потребность в тиамине в группе людей, насчитывавшей 15 человек:

Потребность, мг/сутки	Число индивидов
0,40—0,59	3
0,60—0,79	4
0,80—0,99	4
1,00—1,19	2
1,20—1,39	1
1,40—1,59	1

Если эти данные верны, то это означает, что даже в небольшой группе людей потребность в тиамине может различаться почти в 4 раза.

*Рибофлавин.* Потребность в рибофлавине у различных линий цыплят белых леггорнов различна [56, 57]. Отмечены также и половые различия: курочки требуют меньше витамина, чем петушки, иными словами, они более устойчивы к недостаточности рибофлавина.

Найяр и его сотрудники [58] нашли, что у человека на диете, содержащей только 60—90 мкг рибофлавина в день, выделение этого витамина с мочой примерно в 2 раза, а с калом в 5—6 раз превышает потребление. Это указывает, что у некоторых людей при определенной диете рибофлавин синтезируется кишечными микроорганизмами в количествах, достаточных для полного обеспечения потребностей организма в этом витамине. Авторы пришли к выводу, что рибофлавин не может считаться незаменимым во всех случаях. Если это так, то это, конечно, указывает на вероятность существования очень широких вариаций в потребностях, так как рибофлавинная недостаточность у людей наблюдалась многократно при самых различных диетах.

Рибофлавинная недостаточность может вызывать поражения кожи, ангулярные стоматиты и дерматиты мошонки. Однако, как отмечает в своем заключении Пище-

вой комитет, «отсутствие таких поражений еще не свидетельствует о достаточном потреблении рибофлавина». Комитет указывает, что клинические признаки рибофлавинной недостаточности изменяются в зависимости от индивида и его внешней среды. До сих пор, однако, нет данных о величине индивидуальных различий потребности в рибофлавине.

*Ниацин.* Потребность в ниацине зависит от снабжения организма триптофаном и от скорости превращения триптофана в ниацин. У крыс и цыплят это превращение идет легко, у собак оно протекает медленно, а у обезьян и у людей очень медленно. Так как это превращение включает несколько ступеней, в каждой из которых участвуют ферменты, то, исходя из концепции о наличии связи между генами и ферментами, легко понять причины существующих видовых различий. На том же основании можно допустить и существование индивидуальных различий.

Таппан и его сотрудники [59] показали, что отдельные обезьяны отличаются по своим потребностям в ниацине. У одного животного, например, недостаточность проявилась уже через 11 недель; это животное перестало терять в весе только тогда, когда потребление ниацина достигло 30 мг. У другого животного признаки недостаточности ниацина проявились лишь через 9 месяцев, причем обезьяна продолжала хорошо расти и тогда, когда она получала всего по 6 мг ниацина в неделю.

Это указывает, что даже внутри небольшой группы животных потребность в данном витамине меняется довольно значительно. Потребность в триптофане у различных обезьян, оцениваемая по их росту при сравнимых условиях, составляет от 1 до 3,5 г в неделю.

Что касается потребности людей в ниацине, то она варьирует от индивида к индивиду. Это ясно из того факта, что в отдельных группах людей, где большинство получает в основном одну и ту же диету, лишь немногие люди заболевают пеллагрой, вероятно те, у кого потребность в ниацине превышает средний уровень. Для выявления существующих вариаций потребности в ниацине нет необходимости в изучении больших популяций. Об этом свидетельствует работа Гольдсмита [60], который



пишет: «В группе из 3 человек, получавших в течение 90 дней диету, доставлявшую ежедневно 5 мг ниацина и 200 мг триптофана, характерные признаки недостаточности ниацина появились у одного человека, некоторые симптомы, свидетельствующие о недостаточности, — у другого, и никаких признаков недостаточности — у третьего».

Очень мало известно о потребности человека в *пантотеновой кислоте*, хотя прошло уже около 14 лет с тех пор, как этот витамин был впервые получен синтетическим путем. Такая отсталость частично вызвана тем обстоятельством, что недостаток пантотеновой кислоты часто не вызывает специфических симптомов [61]. Так, например, собаки, получающие диету с недостаточным содержанием пантотеновой кислоты, могут казаться совершенно нормальными за день или за два до гибели от недостатка этого витамина [62]. У молодых цыплят недостаток пантотеновой кислоты вызывает появление дерматитов, но этот симптом относительно неспецифичен; ко времени его появления [63] все ткани в организме цыпленка уже недостаточны в отношении пантотеновой кислоты — цыплята отстают в росте, и, без сомнения, у них нарушаются физиологические функции.

Пантотеновая кислота, как известно, является частью кофермента А — вещества, имеющего особое биохимическое значение, ибо оно активно участвует в использовании углеводов, а также в использовании и синтезе жиров, стероидов, стероидных гормонов и т. д. Частичное нарушение любого из тех процессов, в которых принимает участие кофермент А, может не вызвать специфических поражений, но тем не менее нанести серьезный ущерб организму в каждом отдельном случае.

Много нарушений различного типа обнаруживалось (очень часто при аутопсии) у животных, страдающих от тяжелой недостаточности пантотеновой кислоты. Эти нарушения могут затрагивать кожу, надпочечники, весь желудочно-кишечный тракт, нервы и спинной мозг. Что касается нарушений функций, то при недостаточности пантотеновой кислоты плодовитость кур может снижаться практически до нуля [64], причем это не сопровождается появлением каких-либо внешних признаков

поражения. Было показано, что недостаточность пантотеновой кислоты вызывает язву двенадцатиперстной кишки у 60% подопытных крыс [65]. Пантотеновая кислота необходима для развития костей [66], и она же участвует в реакции образования антител [67].

Немногие прямые доказательства изменчивости потребности в пантотеновой кислоте у разных людей сводятся к тому, что введение этого витамина устраняло ощущение жжения в подошвах ног [68], оказывало благоприятное действие при лечении паралитической непроходимости кишок [69], играло положительную роль в стресс-реакции (reaction to stress) у молодых людей [70], в отдельных случаях способствовало восстановлению памяти [71, 72] и предотвращало запоры [71]. Во всех этих случаях можно было предположить, что люди получали «нормальное» количество пантотеновой кислоты с пищей, но в связи с тем, что их потребность в ней была выше средней, дополнительное введение витамина оказывало благоприятное действие.

Представляется вполне вероятным, что тщательно проведенное исследование позволило бы обнаружить большое число людей, страдающих от недостаточности пантотеновой кислоты; такая недостаточность может проявляться у них различно — либо так, как было указано ранее, либо другими, пока еще не выясненными путями.

Простым методом проверки реальности развиваемой нами концепции явилось бы контрольное введение пантотеновой кислоты группе из 100 детей с установленным типом роста. Если ни один из них не будет реагировать на ее введение дополнительным ростом, это будет свидетельствовать о том, что недостаточность пантотеновой кислоты у детей, если и встречается, то только в редких случаях. Подобные же опыты следовало бы провести и с другими витаминами группы В.

Количество витамина В<sub>6</sub>, необходимое человеку, не установлено, и только недавно были получены данные, показывающие, что эта потребность варьирует у разных людей. Гансен и Бессей [74] нашли, что некоторым грудным детям требуется в 3—4 раза больше витамина В<sub>6</sub>, чем другим, для предотвращения выделения ксантуре-

новой кислоты после введения определенных количеств триптофана. Именно у этих детей развиваются клинические признаки недостаточности витамина В<sub>6</sub>, когда его потребление низко. По-видимому, у некоторых детей потребность в витамине В<sub>6</sub> в 3—4 раза выше, чем у других.

Мы не будем дальше обсуждать вопрос о потребности людей в витамине В<sub>6</sub> и о проявлениях его недостаточности. Укажем только, что большая часть сказанного о тиамине и пантотеновой кислоте в принципе может быть отнесена и к витамину В<sub>6</sub>. Подобно другим витаминам группы В, он принимает участие в функциях каждой клетки.

Указания на то, что потребность в *фолевой кислоте* может меняться от животного к животному, имеются в работе Нельсона и др. [75], в которой показано, что у одних животных потомство страдает от недостаточности фолевой кислоты, а у других нет, если эту недостаточность пытаться вызвать начиная с 11—13-го дня беременности. У части потомства в результате недостатка фолевой кислоты появляются в период эмбрионального развития отеки, волчья пасть, синдактилия и другие аномалии. Следует указать, что одна и та же недостаточность проявлялась у разных животных по-разному.

Факт возникновения у взрослых людей или у детей анемии такого типа, которая излечивается небольшими дозами фолевой кислоты, может быть, без сомнения, объяснен генетическими причинами. Эти индивиды отличаются повышенной потребностью в фолевой кислоте. У больных людей потребность в этом витамине по тем или иным причинам сильно колеблется. Это доказываете тем, что некоторые больные реагируют на введение такой небольшой дозы, как 0,5 мг фолевой кислоты в день, тогда как другие не реагируют и на дозу 2—3 мг. Для обеспечения надежных результатов Спайс и Батт рекомендуют дозу около 10 мг в день для «среднего» больного [76]. Вероятно, не существует четкого разграничения между «нормальными» людьми, с «нормальной» потребностью в фолевой кислоте и «ненормальными» индивидами, которые подвержены анемии в связи с высокой потребностью в этом витамине.

В свете развиваемой нами концепции особый интерес представляет витамин В<sub>12</sub>.

Если бы не существовало людей с наследственной неспособностью к образованию внутреннего фактора [77], то противоанемические свойства витамина В<sub>12</sub> могли бы никогда не обнаружиться. У людей с недостаточностью внутреннего фактора, как известно, развивается злокачественная анемия. Эта болезнь обычно излечивается при пероральном введении витамина В<sub>12</sub> в очень малых количествах (порядка нескольких долей миллиграмма в сутки). Однако и эта доза очень велика по сравнению с тем количеством витамина (около 1 мкг в сутки), которое используется при лечении путем инъекции витамина. Потребность больных анемией в витамине В<sub>12</sub> колеблется в очень больших пределах, особенно в тех случаях, когда витамин дается *per os*.

У людей, не страдающих анемией, потребность в витамине В<sub>12</sub> также варьирует. Это доказывается тем, что его введение вызывает усиление роста у *некоторых детей*. Такие данные были получены группой авторов, проводивших тщательное исследование роста у детей. Поэтому их нельзя отбрасывать только на том основании, что некоторые другие исследователи получали отрицательные результаты. При всех обстоятельствах факт упомянутой реакции у некоторых детей остается достоверным. Данные Ветцеля и др. [78, 79] были позднее частично подтверждены в других работах [80].

Доказательства изменчивости «нормальной» потребности в витамине В<sub>12</sub> были получены также в работе Унглауба и его сотрудников [81]. Эти авторы нашли, что выделение витамина В<sub>12</sub> у 12 «нормальных» людей варьировало от 13 до 205 мкг в сутки. После ежедневного перорального введения 6 индивидам из 12 по 3000 мкг витамина В<sub>12</sub> пределы колебаний в выделении витамина составляли 103—1989 мкг в сутки. При внутримышечных инъекциях витамина также наблюдались вариации в его выделении, но, поскольку одна и та же доза вводилась только двум индивидам, границы колебаний не могли быть установлены. Приведенные выше данные о различиях в выделении (порядка 16- и 19-кратных) служат веским доводом в пользу существования широких

вариаций потребности в витамине В<sub>12</sub> и внутри отдельных групп «нормальных» людей.

В нашем распоряжении нет сравнительных данных относительно потребности людей в *холине*, но известно, что среди крыс эта потребность широко варьирует у разных особей и у представителей разных линий. Подобного рода данные опубликованы в серии статей из лаборатории питания животных при Политехническом институте Алабамы [82—85].

Найдены значительные половые различия потребности в холине: самки имеют более низкую потребность и выживают при более низком уровне потребления холина, нежели самцы. В F<sub>3</sub> от двух линий крыс HCR и LCR средняя потребность в холине колебалась в отношении 2 : 1. Однако обследование отдельных животных показало, что в группе LCR некоторым самцам и самкам для обеспечения нормального состояния достаточно (а возможно, и более чем достаточно) 2 мг холина в день, тогда как отдельным животным линии HCR не хватало и 10 мг в день [59]. Это указывает, что различия у отдельных животных двух разных линий могут, вероятно, достигать 10-кратных.

Исследования по холину становятся особенно интересными в связи с одним, сравнительно недавно обнаруженным фактом. Оказалось, что для предотвращения почечной геморрагии крысам линии Sprague-Dawley требуется меньше холина, чем крысам одной из линий, выращиваемых в Политехническом институте Алабамы; для предотвращения же ожирения печени им требуются большие дозы этого витамина.

Это подкрепляет нашу мысль о том, что у двух разных животных (или у двух разных людей) недостаточность одного и того же вещества может проявляться совершенно по-разному вследствие различий в их потребностях в этом веществе.

### Почему индивидуальны потребности в пище?

Прежде чем обсуждать проблему самостоятельного выбора пищи и индивидуальности в вопросах питания, мы должны подчеркнуть, что основные причины индиви-

дуальных различий в этой области могут быть очень разнообразны.

Мы уже указывали на непосредственную связь между специфическими пищевыми потребностями и образованием ферментов, но это только одна из возможностей. В случае никотинамида, например, который в форме кодегидразы I и II принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях, индивидуальная потребность может быть очень большой не только из-за наследственной недостаточности механизма, включающего никотинамид в ферментную систему, но также и в связи с другими обстоятельствами. Возможно, имеются нарушения, затрудняющие процесс расщепления в желудочно-кишечном тракте соединений никотина, или — что более вероятно — процесс их всасывания, и это мешает индивиду получать те количества никотинамида из пищи, в которых нуждаются клетки его организма. Механизм переноса также может быть дефектным. Следует подчеркнуть, что эффективность или неэффективность структур и механизмов, связанных с использованием витамина на любой стадии этого процесса, может определяться генетическими причинами. Если один человек всасывает и ассимилирует какое-либо пищевое вещество хорошо, а другой плохо, то это должно обуславливаться структурными или ферментными различиями. Оба типа различий имеют, однако, генетическое происхождение. Человек может страдать от недостатка определенного компонента питания из-за того, что почечный порог этого вещества слишком низок и оно непрерывно выделяется с мочой. Причина недостаточности лежит здесь в структурных или ферментных различиях в области почек, но и эти различия, вероятно, определяются генетически.

Повышенная потребность данного организма в каком-либо отдельном веществе может определяться не только его собственным метаболизмом, но также и метаболизмом обитающих в нем кишечных и других бактерий. Если, например, в организме создается «климат», очень благоприятный для развития бактерий, синтезирующих рибофлавин, то такой индивид может прекрасно обходиться без рибофлавина в диете (см. стр. 212). Предположим, однако, что большинство людей получает

основную часть своей порции рибофлавина от кишечных бактерий; это означало бы, что у тех людей, чей внутренний «климат» неблагоприятен для названных микроорганизмов, потребность в рибофлавине (уже по одной только этой причине) должна быть намного выше средней.

Внутренний «климат» и его пригодность или непригодность для существования специфических видов микроорганизмов, без сомнения, зависит от естественного иммунитета и от особенностей обмена, а оба эти фактора связаны с наследственностью.

Что касается патогенных микроорганизмов, то всегда существует вероятность, что они будут успешно конкурировать с организмом хозяина за то или иное пищевое вещество и таким образом повышать потребность хозяина в этом веществе. Есть сведения, что у больных туберкулезом потребность в аскорбиновой кислоте и витамине А в несколько раз выше, чем у здоровых людей. Чтобы при активных формах туберкулеза насытить ткани аскорбиновой кислотой, в некоторых случаях требуется несколько граммов этой кислоты в день [86]. Если увеличение потребности организма в витаминах столь велико при туберкулезе, то можно предположить, что и при многих менее серьезных заболеваниях потребности организма в определенных веществах также могут значительно возрасти. Поскольку заболевание, вероятно, никогда не определяется только внешними условиями (а всегда представляет собой взаимодействие между паразитом и хозяином), то и при заболеваниях мы частично имеем дело с генетически определяемыми различиями.

В этом кратком обзоре мы не претендуем на исчерпывающее изложение разбираемого вопроса; но и сказанного вполне достаточно для того, чтобы стало ясно, что индивидуальные различия в потребностях в отношении специфических пищевых веществ могут быть наследственными и притом могут иметь различную природу. Отдельные факторы могут накладываться один на другой, создавая у некоторых индивидов необычайно высокие требования. Таким примером может служить, например, устойчивый к витамину D рахит.

### Самостоятельный выбор пищи — средство удовлетворения индивидуальных потребностей

У нас нет возможности привести здесь полный обзор обширной литературы по вопросу самостоятельного выбора пищи, тем более что этот вопрос был уже предметом обсуждения в других книгах [87—89]. Вместо этого мы попытаемся суммировать имеющиеся в настоящее время данные из этой области, в особенности под углом зрения индивидуальных потребностей в пище.

У нашего тела своя «мудрость», и это в первую очередь мудрость в еде.

Задолго до того, как ученые начали понимать, «для чего» мы едим, задолго до того, как возникла сама мысль о различной калорийности пищи, люди знали, когда надо есть, и нередко не хуже нас с вами знали, когда надо прекратить еду. Эта «мудрость тела» и сейчас играет главную роль; и сейчас люди, вообще говоря, едят потому, что они голодны, выбирают то, что им нравится, и перестают есть, когда чувствуют себя сытыми.

Можно полагать, что наши специалисты в вопросах питания не оценили еще в должной степени, сколь велика эта «мудрость тела» и как далеко она может простираться в отдельных случаях. Возьмем, например, мужчину среднего возраста, у которого нет или почти нет тенденции к полноте. На протяжении 10 лет его вес остается постоянным; допустим, что за весь этот период он прибавил не более 2 кг. Это означает, что потребление пищи соответствовало в его организме сжиганию с исключительно малым отклонением. В течение 10 лет взрослый человек при умеренной активности съедает около 5500 кг различной пищи (из расчета на сырой вес). Ошибка в балансе на 1% вызвала бы прибавку или потерю в весе, равную 55 кг. Ошибка на 0,1% дала бы прибавку или потерю в 5,5 кг. Но «мудрость тела» оказалась столь велика, что нарушение баланса составило менее 0,05%.

Способность поддерживать такой баланс — это именно «мудрость тела». Вся наша сложная наука о калорийной ценности пищи тут не нужна, ибо этим искусством



владеют и люди, не знающие даже «азов» науки о питании, люди, порой незнакомые даже с приборами, с помощью которых измеряется вес. Что делает возможной эту регуляцию? До сих пор еще мало известно о тонких механизмах, участвующих в ее осуществлении, но мы знаем определенно, что некоторые люди имеют необходимые для этого свойства, а другие — нет.

Однако это только одна сторона дела. Задолго до того, как стало известно о существовании углеводов, жиров, белков, минеральных солей и витаминов, люди поедали их в приблизительно правильных пропорциях, и те, которые это делали, не страдали от элементарных расстройств. И снова мы можем сказать с уверенностью, что некоторым организмам изменяет их «мудрость» — их выбор бывает неразумен. Крайним примером этого могут служить те люди, которые (безразлично по каким причинам) предаются питью спиртных напитков столь сильно, что почти перестают есть, в результате чего у них в конце концов развиваются тяжелые симптомы пищевой недостаточности.

Хотя, без сомнения, аппетит к определенному типу пищи помогает людям получить то, в чем они нуждаются, эта способность делать правильный выбор не всеобъемлюща и не безошибочна [90]; ведь если бы она была таковой, каждый был бы в состоянии выбрать то, что ему именно и нужно в каждый данный период жизни, и учение о питании стало бы совершенно излишним. Необходимо подчеркнуть, что даже в современном индустриальном обществе разные люди едят различно. Индивидуальные потребности, которые мы обсуждаем, удовлетворяются в какой-то степени благодаря самостоятельному выбору пищи. Простым примером служит тот факт, что люди, которые в связи с особенностями обмена нуждаются в больших количествах хлористого натрия, любят соленое и таким образом удовлетворяют эту потребность. Даже люди, которые едят за одним и тем же столом, нередко едят не вполне одно и то же и в разном количестве. Кроме того, люди часто едят и в промежутках между установленными приемами пищи. Мы не знаем точно, как велико значение самостоятельного выбора пищи при удовлетворении индивидуальных

потребностей, но можно предположить, что этот фактор играет существенную роль.

Были сделаны попытки провести исследования, в которых маленьким детям давали на выбор различную полноценную пищу. Выбор пищи у каждого ребенка в чем-то отличался, но все дети хорошо развивались. Эти опыты не дали ожидаемых результатов, потому что дети обычно хорошо развиваются на самой различной (полноценной) пище. Возникает вопрос, а как бы обстояло дело, если бы дети могли выбирать не только из числа полезных продуктов? Если бы им были предложены также, например, конфеты и подслащенные или неподслащенные спиртные напитки? Восторжествовала ли бы при этом упомянутая «мудрость тела»? Почти с полной уверенностью можно сказать, что одни дети имели бы огромные преимущества перед другими в отношении способности отклонять источники пищи, не соответствующие их потребностям по своему аминокислотному, минеральному или витаминному составу. И именно эти дети росли бы лучше других.

Самостоятельный выбор пищи не был изучен под углом зрения индивидуальных различий в пищевых потребностях. Мы знаем по наблюдениям, что некоторые люди — сладкоежки, что другие совершенно не выносят жира и т. д., но мы не знаем, как такие свойства связываются с особенностями обмена этих людей.

### Ограничение самостоятельного выбора пищи — новый метод определения пищевой недостаточности

Мы знаем кое-что о тех факторах, от которых зависит уже не раз упоминавшаяся нами «мудрость тела». Хорошее питание само по себе является важным фактором. Мы говорили, что главная «мудрость тела» — это мудрость в еде. Но если люди получают недостаточную диету (в особенности диету с недостаточным содержанием тиамина), то организм утрачивает это свойство, человек теряет аппетит и наступает истощение.

Что касается способности выбирать полезную пищу, то и здесь хорошее питание также служит важным фактором. Мейси [7] в широко поставленных опытах установил,

что, если маленьким детям предоставить возможность есть сколько угодно сахара, то на диете, полноценной по содержанию белков, минеральных солей и витаминов, они добровольно будут съесть его меньше. Очевидно, хорошее питание способствует «мудрости тела». Еще ранее Мардонс и его сотрудники [91], а также Брэди и Вестерфилд [92] показали, что крысы, которым предоставлен свободный выбор между водой и спиртом, на полноценной диете пьют меньше спирта, чем на неполноценной. Считаем нужным подчеркнуть, что это лабораторные данные, что их интерпретация по необходимости может быть лишь очень ограниченной и, наконец, что их обоснованность не зависит от их возможной связи с проблемой алкоголизма у людей. Но даже если такой связи и вовсе не существует, то все же мы вынуждены признать, что сами эти факты были многократно подтверждены в различных лабораториях и, следовательно, они имеют под собой прочное основание.

В нашей работе вопреки общепринятой манере мы обращали очень мало внимания на средние данные; вместо этого мы следили за поведением отдельных животных, получавших обычную основную диету. В отношении к спиртным напиткам животные вели себя совершенно по-разному: некоторые пили помногу с самого начала опыта; другие совсем не прикасались к спирту; промежуточное положение занимали те, которые пили спирт понемножку изо дня в день, и те, которые начинали с небольших порций, а через некоторое время (от 2 недель до 2 месяцев) «входили во вкус» и начинали пить много.

Всего любопытней тот факт, что в нашей исходной колонии крыс мы легко могли снять индивидуальность в реакции на спирт, создавая крайние условия в отношении диеты, т. е. давая животным либо резко недостаточную диету, либо, наоборот, усиленную и обильную. Когда диета бывала недостаточной, все животные утрачивали «мудрость тела» и потребляли большие количества спирта. У некоторых животных истощение наступало быстрее, чем у других, но у всех них проявлялась тенденция к большему потреблению спирта. Когда животные получали усиленную диету с повышенным со-

держанием витаминов, у них выступала на сцену «мудрость тела» и они отказывались от потребления спирта. В наших старых опытах есть много примеров, когда потребление животными больших количеств спирта прекращалось практически через сутки после введения обогащенной диеты. Эффективность обогащенной диеты в смысле уменьшения потребления спирта была доказана сотни раз, и независимо от интерпретации этого факта сам факт должен быть признан.

Дальнейшие исследования в этом направлении показали, что различные колонии крыс, а также различные линии, полученные в результате тесного инбридинга, отличаются по потреблению спирта и по своей реакции на обогащенную диету.

Вторая линия крыс, с которой мы работали, имела более ярко выраженную тенденцию к потреблению спирта, чем первая, и у нее не столь быстро проявлялась «мудрость тела» при введении дополнительных компонентов корма.

Тот факт, что каждая инбредная линия животных имеет не только более или менее выраженную склонность к потреблению спирта, но и особый тип экскреции, с определенностью доказывает наличие индивидуальных (количественных) различий в пищевых потребностях. Когда крысы имеют возможность полностью удовлетворять свои пищевые потребности, они избегают пить спирт, и причины, почему одни избегают его в меньшей степени, чем другие, кроются в том, что их потребности в определенном отношении выше и, следовательно, эти потребности труднее удовлетворить. Некоторые животные, получающие одну только основную диету, вообще отказываются от спирта, потому что все их потребности полностью удовлетворены этой диетой и «мудрость тела» велит им избегать вещества, которое очень односторонне в качестве компонента питания и может вызвать у них состояние недостаточности.

Новые опыты в нашей лаборатории показали [93], что те же самые общие принципы имеют силу и в отношении потребления сахара. Крысы, получающие недостаточную диету, когда им давали право выбора, потребляли

больше сахара, чем те, пищевые потребности которых были удовлетворены лучше.

Исследования, которые мы здесь разобрали, дают убедительные данные в пользу того, что: 1) отдельные крысы имеют количественно различные пищевые потребности; 2) пищевая недостаточность, слишком слабая для того, чтобы вызвать у животных явные поражения, оказывается достаточной, чтобы значительно понизить «мудрость тела» отдельных крыс; 3) еще не изученные пищевые вещества [94] необходимы крысам для того, чтобы проявить максимальную «мудрость тела» при выборе пищи. Уловить недостаточность веществ мы можем сейчас только одним способом — изучая аппетиты подопытных животных.

Мы здесь не поднимаем вопроса о том, в какой степени результаты, полученные в опытах на животных, могут быть применимы к человеку. Результаты, однако, в сильной степени подкрепляют основные идеи, развиваемые в данной главе. Кратко эти идеи могут быть сформулированы следующим образом: 1) каждый человек имеет свой, в количественном отношении особый тип пищевых потребностей; 2) специфические потребности отдельных индивидов по своей величине могут различаться в несколько раз; 3) отдельные случаи пищевой недостаточности могут иметь важное значение при отсутствии явных клинических симптомов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Sunderman F. W., Boerner F., Normal Values in Clinical Medicine, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1949.
2. Hutt M. P., Am. J. Med., Sci., 223, 179 (1952).
3. McQuarrie I., Potassium Metabolism, The Sixth M & R Pediatric Research Conference, M & R Laboratories, Columbus, Ohio, 1953.
4. Cantarow A., «Mineral Metabolism», см. G. G. Duncan, Diseases of Metabolism, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 3rd ed., 1953, pp. 237—213.
5. Borden's, Review of Nutritional Research, 8, 6 (1947).
6. Nutrition Revs., 12, 75—77 (1954).

7. Macy I. G., Nutrition and Chemical Growth in Childhood, Charles C. Thomas, Springfield and Baltimore, Vol. I, 1942.
8. Steggerda F. R., Mitchell H. M., J. Nutrition, 31, 407—422 (1946).
9. Recommended Dietary Allowances, National Academy of Sciences, National Research Council, Washington, Publication 302 (rev), 1953, p. 10.
10. Malm O. J., Scand. J. Clin. Lab. Invest., 5, 75—84 (1953).
11. Bloch E., Thesis Ph. D., The University of Texas, Austin, 1953.
12. Lovelace F. E., Liu C. H., McCay C. M., Arch. Biochem., 27, 48—56 (1950).
13. Harbaugh F. G., Dennis J., Am. J. Vet. Research, 8, 396—399 (1947).
14. Vallee B. L., «The Time Course of Serum Copper Concentrations of individuals with Myocardial Infarctions. I», mimeographed paper, undated, p. I.
15. Cartwright G. E., «Copper Metabolism in Human Subjects», см. W. D. McElroy and B. Class, eds., Copper Metabolism. Johns Hopkins Press, Baltimore, 1950, pp. 274—314.
16. Hollberg C. G., Laurell C. B., Acta Chem. Scand., 2, 550—556 (1948).
17. Cartwright G. E., Gubler G. J., Wintrobe M. M., J. Clin. Invest., 33, 685—698 (1954).
18. Marston H. R., Physiol. Revs., 32, 66—121 (1952).
19. Lowry O. H., Physiol. Revs., 32, 431—448 (1952).
20. Vallee B. L., Gibson J. G., II, J. Biol. Chem., 176, 445—457 (1948).
21. Vallee B. L., Lewis H. D., Altschule M. D., Gibson J. G., II, Blood, 4, 467—478 (1949).
22. Tribble H. M., Scoular F. I., J. Nutrition, 52, 209—216 (1954).
23. Harp M. J., Scoular F. I., J. Nutrition, 47, 67—72 (1952).
24. Albanese A. A., Protein and Amino Acid Requirements of Memmals, Academy Press, New York, 1950.
25. Rose W. C., Federation Proc., 8, 546—552 (1949).
26. Murlin J. R., Edwards L. E., Hawley E. E., Clark L. C., J. Nutrition, 31, 533—554 (1946).
27. Rose W. C., Oesterling M. J., Womack M., J. Biol. Chem., 176, 753—763 (1948).
28. Reed J., Univ. Texas Pub., 5109, 139—144 (1951).
29. Объявление в J. Am. Med. Assoc., Oct., 20, 1945.
30. Recommended Dietary Allowances, p. 14.

31. Sherman H. C., Yarmolinsky - Групп H., J. Nutrition, 37, 467—474 (1949).
32. Sherman H. C., Campbell H. L., Udiljak M., Yarmolinsky H., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 31, 107—109 (1945).
33. Sherman H. C., Campbell H. L., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 31, 164—166 (1945).
34. Deuel H. J., Jr. (личное сообщение).
35. Paul H. E., Paul M. F., J. Nutrition, 31, 67—78 (1946).
36. Week E. F., Sevigne F. J., J. Nutrition, 40, 563—576 (1950).
37. Popper H., Steigmann F., J. Am. Med. Assoc., 123, 1108—1114 (1943).
38. Spies T. D., Butt H. R., «Vitamins and Avitaminoses», см. G. G. Duncan, ed., Diseases of Metabolism, p. 473.
39. Albright F., Butler A. M., Bloomberg E., Am. J. Diseases Children, 54, 529—547 (1937).
40. Reed C. I., Struck H. C., Steck I. E., Vitamin D, University of Chicago Press, Chicago, Ill., 1939.
41. Follis R. H., et al., Am. J. Diseases Children, 66, I—II (1943).
42. Dalldorf G., «Vitamin C in Health and Disease», см. M. G. Wohl, ed., Dietotherapy, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 1945, pp. 293—305.
43. McLester J. S., Nutrition and Diet in Health and Disease, W. B. Saunders Co., Philadelphia and London, 5th ed., 1949.
44. Javert C. T., Texas State J. Med., 50, 652—657 (1954).
45. Park E. A., цит. по McLester J. S., Nutrition and Diet in Health and Disease, p. 326.
46. Recommended Dietary Allowances, p. 20.
47. Merrow S. B., Krause R. F., Browe J. H., Newhall C. A., Pierce H. B., J. Nutrition, 46, 445—458 (1952).
48. Kline A. B., Eheart M. S., J. Nutrition, 28, 413—419 (1944).
49. Dalldorf G., «Vitamin C in Health and Disease», см. M. G. Wohl, ed., Dietotherapy, p. 293.
50. Light R. F., Cracas L. J., Science, 87, 90 (1938).
51. Lamoreux W. F., Hutt F. B., J. Agr. Research, 58, 307—316 (1939).
52. Najjar V. A., Holt L. E., Jr., J. Am. Med. Assoc., 123, 683—684 (1943).
53. Louhi H. A., Hsi Hsuan - Yü, Hawthorne B. E., Storvick C. A., J. Nutrition, 48, 297—306 (1952).
54. Bessey O. (личное сообщение).
55. Pett L. B., Can. J. Pub. Health, 36, 69—73 (1945).

56. Lamoreux W. F., Hutt F. B., Poultry Sci., 27, 334—341 (1948).
57. Landauer W., Genetics, 38, 216—228 (1953).
58. Najjar V. A., Johns G. A., Medairy G. C., Fleischmann G., Holt L. E., Jr., J. Am. Med. Assoc., 126, 357—358 (1944).
59. Tappan D. V., Lewis U. J., Register U. D., Elvehjem C. A., J. Nutrition, 46, 75—85 (1952).
60. Goldsmith G. A., неопубликованные данные, цит. по Recommended Dietary Allowances, p. 18.
61. Williams R. J., «The Chemistry and Biochemistry of Pantothenic Acid», Advances in Enzymology, Interscience Publishers, Inc., New York, 1943, Vol. III, p. 253—287.
62. Schaefer A. E., McKibbin J. M., Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 143, 321—330 (1942).
63. Snell E. E., Pennington D., Williams R. J., J. Biol. Chem., 133, 559—565 (1940).
64. Williams R. J., «The Clinical Possibilities of Pantothenic Acid», см. M. G. Wohl, ed., Dietotherapy, pp. 263—267.
65. Berg B. N., Zucker Th. F., Zucker L. M., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 71, 374—376 (1949).
66. Dallemagne M. J., Ann. Rev. Physiol., 12, 101—118 (1950).
67. Ludovici P. P., Axelrod A. E., Carter B. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 72, 81—83 (1949).
68. Vernon S., J. Am. Med. Assoc., 143, 799—802 (1953).
69. Jacques J. E., Lancet, November 10, 1951, pp. 861—862.
70. Ralli E. P., «Recent Advances in Nutrition Research with Emphasis on the Newer B. Vitamins», Nutrition Symposium Series, The National Vitamin Foundation, Inc., New York, 1952, Vol. 5, pp. 78—103.
71. Williams R. J., The Human Frontier, Harcourt, Brace & Co., New York, 1946.
72. Gordon E. S., «Pantothenic Acid in Human Nutrition», см. E. A. Evans, Jr., ed., The Biological Action of the Vitamins, The University of Chicago Press, Chicago, Ill., 1942, pp. 136—143.
73. Recommended Dietary Allowances, p. 25.
74. Hansen A., Bessey O. (личное сообщение).
75. Nelson M. M., Asling C. W., Evans H. M., J. Nutrition, 48, 61—80 (1952).
76. Spies T. D., Butt H. R., «Vitamins and Avitaminoses», см. G. G. Duncan, ed., Diseases of Metabolism, p. 520.
77. Kemp T., Ejnar Munksgaard, Copenhagen, 1951, p. 247.



78. Wetzel N. C., Fargo W. C., Smith I. H., Science, 110, 651—653 (1949).
79. Wetzel N. G., Hopwood H. H., Kuechle M. E., Gruening R. M., J. Clin. Nutrition, 1, 17—31 (1952).
80. Recommended Dietary Allowances, p. 25 and ref. 184.
81. Unglaub W. G., Rosenthal H. L., Goldsmith G. A., J. Lab. Clin. Med., 43, 143—156 (1954).
82. Engel R. W., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 50, 193—196 (1942).
83. Engel R. W., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 52, 281—282 (1943).
84. Copeland D. H., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 57, 33—35 (1944).
85. Hale O. M., Schaefer A. E., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 77, 633—636 (1951).
86. Sevringhaus E. L. (личное сообщение).
87. Young P. T., Psychological Bulletin, 38, 129—164 (1941).
88. Scott E. M. и др. (ряд статей о самопроизвольном выборе пищи), J. Nutrition, beginning, 1946.
89. Young P. T., Psychological Bulletin, 45, 289 (1948).
90. Williams R. I., Quart. J. Studies Alc., 7, 567—587 (1947).
91. Mordones J., Segovia N., Onfray E., Arch. Biochem., 9, 401—406 (1946).
92. Brady R. A., Westerfeld W. W., Quart. J. Studies Alc., 7, 499—505 (1947).
93. Williams R. J., Pelton R. B., Rogers L. L., Quart. J. Studies Alc., 16, 234—244 (1955).
94. Mordones J., Quart. J. Studies Alc., 12, 563—575 (1951).

## Глава XI

### *Генотрофный принцип*

В предыдущих главах были приведены разнообразные данные, позволяющие сделать заключение, что каждый человеческий индивид имеет свою особенную, свойственную ему химию организма. Хотя одни и те же физические механизмы и одни и те же процессы обмена функционируют у всех людей, организмы отдельных людей значительно различаются и по своей структуре, и по определяемой генетически активности ферментов, которая сильно колеблется от индивида к индивиду. Поэтому суммарный результат протекающих в организме реакций может значительно различаться у двух разных людей, если даже это люди одного возраста и пола и притом совершенно одинаковые по своему росту и весу.

В гл. X мы собрали факты, доказывающие, что потребности каждого человека в пищевых веществах также отличны с количественной стороны. Хотя каждое важное для питания вещество — минеральные соли, аминокислоты, витамины и т. д. — нужно всем людям, однако, в силу биохимической индивидуальности (если она действительно существует), каждый человек отличается по своей потребности в этих веществах. Приведенные данные показывают, что эти различия вполне реальны и что во многих случаях они могут быть достаточно велики.

Генетическая структура оплодотворенной яйцеклетки определяет потребности эмбриона в течение его развития. Потребности в пищевых веществах у отдельных видов млекопитающих (например, у крыс) качественно отличаются от потребностей других видов (например, морской свинки). У отдельных людей потребности количественно различны.

При наличии подходящих условий развития (соответствующая температура среды, достаточное снабжение водой и кислородом, необходимые пищевые вещества) оплодотворенное яйцо человека разовьется со временем во взрослый индивид. Генетическая структура отдельного яйца может быть причиной небольших отличий в тех требованиях, которые оно предъявляет к температуре, а также к обеспечению водой и кислородом (все эти факторы оказывают влияние на активность ферментов); что же касается потребностей в специфических пищевых веществах — минеральных солях, аминокислотах и витаминах, — то эти потребности у отдельных оплодотворенных яиц могут резко различаться.

Генетотрофный принцип в представлении автора является для биологии всеобъемлющим. Его можно сформулировать следующим образом: *каждый индивидуальный организм со свойственной ему наследственной структурой имеет отличительные потребности в пищевых веществах, которые должны быть удовлетворены для обеспечения оптимального состояния данного организма.* Реальность этого положения в указанной форме практически не может оспариваться. Тот, кто полагает, что индивидуальная изменчивость в химии организмов очень невелика, может считать этот принцип хотя и верным, но не имеющим большого значения. Для того же, кто полагает, что эта изменчивость имеет большой размах, значение генетотрофного принципа очевидно. Его «важность» или «неважность», естественно, зависит от того, сколь велика индивидуальная изменчивость.

Если в процессе эмбрионального развития потребности данного оплодотворенного яйца не могут быть удовлетворены условиями внешней среды, то эмбрион либо погибает, либо развивается ненормально в структурном и функциональном отношении. Если в детстве ребенок не может полностью удовлетворить свои потребности в пищевых веществах, то его обмен соответственно изменяется, он становится жертвой инфекций и рост его замедляется или нарушается. Если взрослый человек, по незнанию или по другим причинам, не удовлетворяет свои специфические потребности в пищевых веществах, у него развиваются явления недостаточности,

и эта недостаточность может привести к различным заболеваниям и повысить восприимчивость организма к болезням. В процессе старения некоторые органы и ткани организма могут поражаться раньше других, ибо их генетическая структура обуславливает их особую слабость. Эта слабость может вызвать необычайно высокую потребность в специфических веществах, а такая потребность не всегда может быть удовлетворена условиями той среды, в которой существует данный орган или данная ткань.

Сказанное выше может создать впечатление, что дефекты в развитии, восприимчивость к заболеваниям или склонность к дегенерации predeterminedены и неизбежны, так как они обуславливаются исходной генетической структурой оплодотворенной яйцеклетки. В действительности же генетотрофный принцип свидетельствует как раз об обратном.

Если этот принцип верен, то мы можем с некоторой натяжкой сказать, что возможно, по крайней мере теоретически, обеспечить потребности почти каждого развивающегося яйца, пусть даже необычные, лишь бы только они были известны. В тех случаях, когда эти потребности известны и могут удовлетворяться в течение всей жизни, развитие идет правильным путем, несмотря на наличие некоторых дефектных структур и частичных генетических блоков, которые увеличивают специфические потребности развивающегося организма. В этом случае ни в детстве, ни во взрослом состоянии, ни в старческом возрасте не разовьется никакой недостаточности и человек проживет положенное ему число лет, соревнуясь с чудесным шарабаном Оливера Уэнделла Холмса<sup>1</sup>.

Если генетотрофный принцип верен и изменчивость так велика, как показывают приведенные данные, то одной из главных задач медицинской науки в ближайшие десятилетия должно стать выяснение того, какие из специфических потребностей могут оставаться неудовле-

<sup>1</sup> Чудесный шарабан (Oliver Wendell Holmes, «Wonderful One-Hoss Shay») — шарабан, построенный по принципу равной прочности всех частей. — Прим. перев.

творенными, какие последствия вызывает каждый вид недостаточности и как практически могут быть эти потребности удовлетворены.

У некоторых из читателей этой книги, возможно, сложилось мнение, что автор является сторонником теории определяющего значения генетических факторов, так как из главы в главу он все время подчеркивает важность наследственности. Если же, однако, вдуматься в генетотрофный принцип, то найдутся веские основания считать автора сторонником теории ведущего значения внешней среды, так как он приписывает огромные возможности питанию, которое является чисто внешним фактором. Несмотря на то, что с практической точки зрения обеспечение необходимыми условиями внешней среды (питанием) далеко не просто, логическое развитие генетотрофного принципа ведет к признанию теоретической возможности с успехом преодолеть по сути дела любую слабость, деформацию, недостаточность или болезнь путем обеспечения потребностей организма в пищевых веществах в надлежащем месте и в надлежащее время. Другое дело, что в отдельных случаях это может быть, конечно, трудно или даже невозможно. И, наоборот, почти любая деформация, слабость или болезнь может быть вызвана или усилена отсутствием необходимого пищевого вещества в определенной «критической» ткани.

Нам кажется, что ни один серьезный биолог не может оспаривать развиваемую нами точку зрения. Трудно переоценить значение наследственности, ибо без нее мы ничто. Но трудно переоценить и значение внешней среды, ибо вне ее нет жизни.

Основная мысль, вытекающая из материала, представленного в этой книге, очень проста: *«Понимание и оценка роли наследственности для данного индивида дает возможность использовать внешние факторы для преодоления создаваемых этой наследственностью трудностей»*. Без такой оценки невозможно разумно использовать доступные внешние влияния. Если вернуться к генетотрофному принципу, то это можно сформулировать так: *«Не зная отличительных пищевых потребностей организма, обусловленных наследственностью, мы*

*не можем удовлетворить эти потребности». В то же время мы не можем знать этих потребностей, не изучая индивидуальных различий. Мы должны знать общие факты, касающиеся биохимической индивидуальности, а в отдельных случаях мы должны знать потребности тех людей, которым мы хотим помочь.*

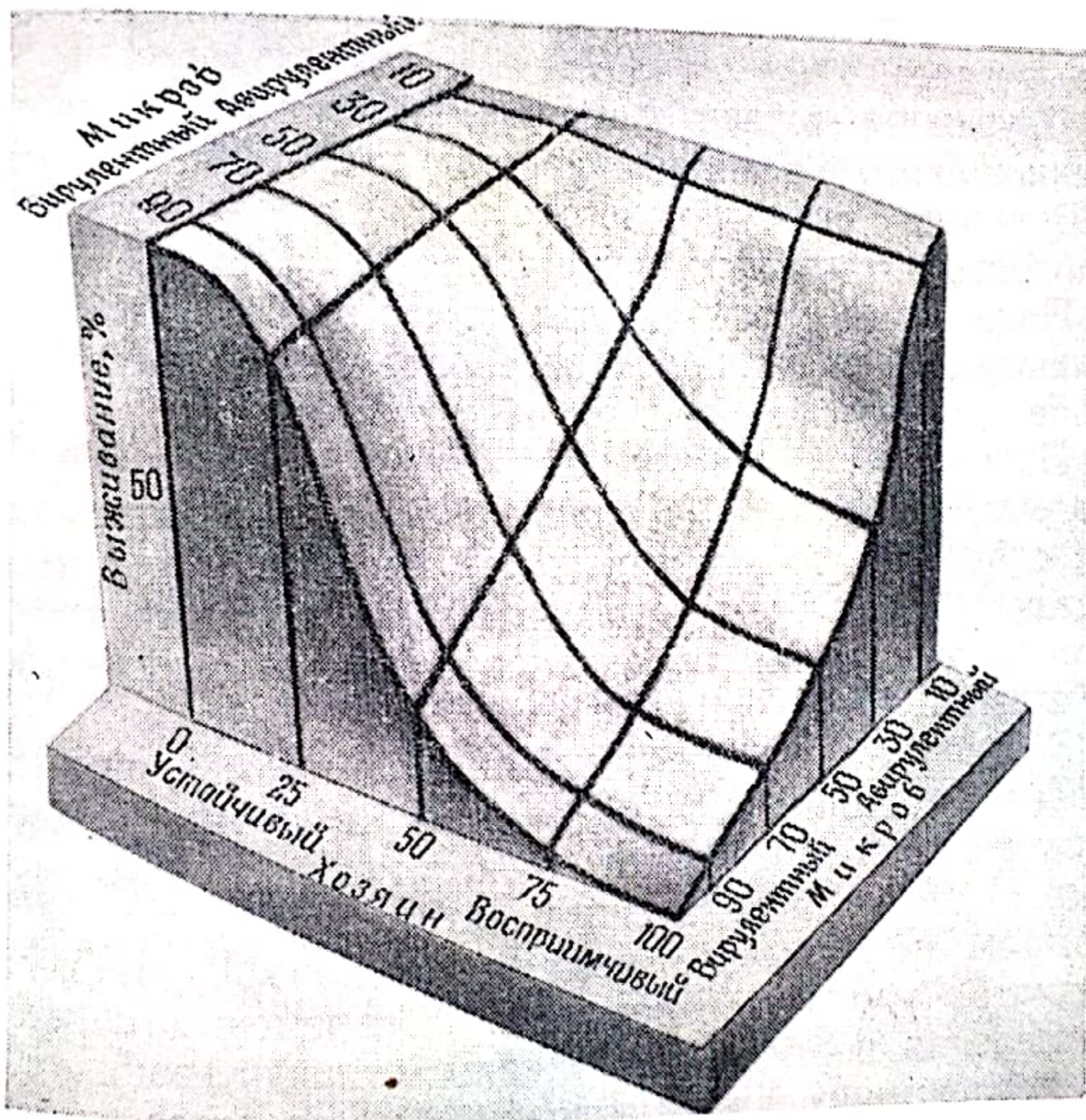
Наука о питании до настоящего времени занималась главным образом основными закономерностями, применимыми ко всем млекопитающим и к отдельным видам млекопитающих (а также птиц). Общие законы приложимы достаточно хорошо ко многим видам животных, и в этой области все еще имеется широкое поле деятельности для исследований и открытий. В более ограниченной области, касающейся изучения питания человека, исследовались только те закономерности, которые можно распространить *на всех людей*, и в этом направлении также не все еще известно и предстоит еще многое сделать. Если генетотрофный принцип верен и если он действительно имеет то серьезное значение, о котором свидетельствуют наши данные, то наука о питании в ближайшие десятилетия должна будет обращать все больше и больше внимания на оценку и удовлетворение индивидуальных потребностей, т. е. тех потребностей, которые в количественном отношении характеризуют не все человечество, а отдельных индивидов и именно для них являются решающими.

Исключительные *успехи*, которых достигла наука о питании в прошедшие десятилетия, являются бесспорным свидетельством того, что в этой области существуют общие закономерности. Люди действительно имеют общие для всех них потребности, и в высшей степени важно, чтобы эти потребности были установлены и изучены. Однако есть и другие факты, свидетельствующие о *неудачах*, постигших эту науку. Этиология многих (идиопатических) заболеваний еще не ясна, и до сих пор не решен еще вопрос о том, не связаны ли эти заболевания с каким-либо видом пищевой недостаточности, которую не умеют лечить из-за того, что больные индивиды в силу своей наследственности отличаются особыми потребностями.

Применение генетотрофного принципа в медицине — дело будущего. Интенсивные исследования должны быть проведены, и многие затруднения, не считая естественного консерватизма, должны быть преодолены, прежде чем это применение сможет принести плоды. Быть может, на это потребуются не одно десятилетие. Возможности, которые открывает применение этого принципа, зависят от распространения и размаха изменчивости в химизме человеческого организма.

Знакомство с историей медицины показывает, что генетотрофный принцип есть не что иное, как продолжение и завершение тех идей, которые уже давно бродили в умах выдающихся ученых-медиков. Даже у Гиппократа есть четкий намек на ту же мысль, когда он говорит о бесконечной изменчивости человеческого организма, без которой была бы невозможна болезнь. Он не имел представления о существовании болезнетворных микробов и пришел к выводу — который, как мы теперь знаем, является ошибочным, — что «туберкулезный рождает туберкулезного»; однако в этом выводе кроется много истины, поскольку существуют веские доказательства врожденной восприимчивости к туберкулезу. Райт и Льюис [1] и Лури [2, 3] нашли, например, что морские свинки и кролики разных линий сильно различаются по своей восприимчивости к туберкулезу. Гоуэн с большой убедительностью показал, что течение другого инфекционного заболевания, а именно тифа, у мышей зависит в равной степени от вирулентности микроба и от восприимчивости мышей. Это хорошо иллюстрирует фиг. 17. Когда Гиппократ говорил, что «туберкулезный рождает туберкулезного», он упускал из виду одну из сторон проблемы — вирулентность микробов, организмов, о существовании которых он не знал. Когда наш современник, вооруженный всеми достижениями бактериологии XX века, утверждает, что «туберкулез вызывается туберкулезными бактериями», он также игнорирует одну из сторон проблемы — индивидуальную восприимчивость. Мы уже цитировали знаменитого греческого врача Галена, Перри из Бата и Уильяма Ослера, которые все допускали существование индивидуальной восприимчивости к болезням, и также упоминали Ге-

орга Дрейпера, основателя Конституциональной клиники при Колумбийском университете (см. стр. 9). В этой клинике придерживались правила «применять для исследования больных любой новый метод, который может помочь в выяснении типов индивидуальной конституции».



Фиг. 17. Влияние восприимчивости хозяина и вирулентности микроба на выживание при брюшном тифе.

Мы также подчеркивали, что Гаррод около 50 лет назад высказал идею о том, что все индивиды, вероятно, различаются по химизму своих организмов (см. стр. 135). Обширная классификация Шелдона, в которой перечисляются типы конституций организмов, служит важным вкладом в понимание различий у людей, тех различий, от которых зависит и различная восприимчивость



к многочисленным заболеваниям [5]. То, что Шелдон сделал на основе изучения форм тела, — это только начало; особенности строения тела, подобные тем, которые описаны в гл. III и IV, должны быть приняты во внимание, но необходимо также провести классификацию по физиологическим и биохимическим признакам. Перспективные планы работы в этом направлении мы обсудим позднее.

Другим представителем науки, изучающим конституцию в связи с восприимчивостью к болезням, является У. Браун из Рокфеллеровского института, на чьи работы в области анатомии мы уже ссылались выше.

Приведем несколько цитат из его работы, чтобы проиллюстрировать наиболее передовое медицинское мышление его времени в связи с обсуждаемой проблемой.

По вопросу о конституции Браун говорит: «До сих пор еще крайне трудно определить конституциональный тип словами, которые могли бы выразить с определенностью, как и почему один человек отличается от другого в отношении общего свойства восприимчивости к болезни...» [7].

В отношении такого понятия, как «норма», он высказывает достаточно мягкий, но в то же время определенный протест: «Проблема конституции прежде всего сталкивается с определением того, что следует считать нормальным. Обычное решение этого вопроса нельзя признать удовлетворительным. Современные методы определения нормы — это методы стандартизации, т. е. установления средних значений и пределов колебаний или других стандартных показателей с разделением людей на два класса: нормальных и ненормальных. При этом явно исходят из предположения, что либо то, что происходит в пределах нормы, не имеет значения, либо что методы для выявления отличий не являются адекватными...» [8].

Браун, очевидно, не учитывал высказанной нами возможности, а именно того, что «нормальный» индивид всегда ненормален по каким-либо из своих многочисленных признаков и что «нормальный» во всех отношениях организм представляет явление, наиболее необычное из всех существующих. В заключение он говорит:

«Изменение условий жизни оказывает влияние на отдельных людей и на группы людей, но так как люди различаются в отношении конституциональных особенностей, то они будут отличаться и по своей реакции на различного типа воздействия. Некоторые люди способны быстро и полностью приспособиться к новым условиям, другие делают это медленно или вовсе неспособны к такому приспособлению. Следовательно, если члены одной группы будут подвергаться изменению условий жизни или воздействию инфекции при благоприятных или неблагоприятных условиях, результаты этих воздействий будут варьировать соответственно особым свойствам отдельных людей. Теперь мы имеем некоторое представление о том, как и почему один человек отличается от другого в отношении общего свойства восприимчивости к болезни и почему восприимчивость отдельного человека или группы людей не является постоянной, а время от времени изменяется, независимо от иммунитета, приобретенного ранее по отношению к данному заболеванию» [9].

Очевидно, что Браун признавал присущее организму «общее свойство восприимчивости к (инфекционным) заболеваниям», но не обращал достаточного внимания на врожденную восприимчивость (или устойчивость) к специфическим инфекционным агентам. Из его высказываний ясно также, что он никогда не сосредоточивал свое внимание на одной проблеме конституции, а именно на вопросе о том, «как и почему один человек отличается от другого». Он рассматривал главным образом вопрос, почему индивиды время от времени изменяются. Оба эти вопроса, по моему мнению, заслуживают внимания, но их не следует смешивать. Как люди отличаются друг от друга, лучше всего можно определить путем сравнительных *повторных* измерений при сохранении возможно более постоянных условий внешней среды. Таким путем можно исключить ритмы [10] и колебания, присущие данному индивиду, и выявить индивидуальные различия.

Без сомнения, Галтон и все другие, кто был убежден в важном значении наследственных влияний, одолели одну ступень на пути к признанию генетотрофной концепции. Однако представители смежных с медициной

наук никогда не исходили из представления о том, что нормальные различия между людьми заслуживают сами по себе настойчивого и широкого изучения. Если кто-нибудь захочет убедиться в этом, ему достаточно просмотреть литературу по тем разделам знания, которые лежат в основе медицины, — по биологии, физиологии, биохимии, фармакологии, бактериологии и т. д. — и увидеть, как мало сведений там можно найти (если вообще что-либо можно найти) об изменчивости у человека и о различиях между отдельными людьми.

Когда мы обращаем внимание на различия — морфологические, физиологические и биохимические, — мы неизбежно приходим к рассмотрению различий в пищевых потребностях. А это уже шаг на пути к генетотрофной концепции.

Генетотрофный принцип не только дает основу для понимания многих болезней, происхождение которых до сих пор еще не известно, но также отвечает на вопрос, почему некоторые люди доживают до глубокой старости, несмотря на неблагоприятные внешние условия жизни. Флеминг [11] приводит в качестве примера одного человека, который, выпивая в течение 60 лет ежедневно по четверти шотландского виски, дожил до 93 лет и с успехом занимался своими делами до самой смерти. С точки зрения общепринятых «норм» питания этот человек должен был бы ощущать недостаток в минеральных солях, аминокислотах и витаминах. Как бы мудро он ни выбирал свою пищу, он всегда «разбавлял» ее (в смысле калорийности) большой долей спирта, т. е. замещал еду спиртом. Однако этот человек, очевидно, не страдал ни от какой пищевой недостаточности. Столь завидное здоровье может быть объяснено только тем, что его наследственная конституция обеспечивала высокую эффективность, сбалансированность и стабильность работы ферментов, благодаря чему он нуждался в значительно меньшем количестве основных компонентов пищи, чем обычно принято считать необходимым. Возможно, кроме того, и «мудрость тела» в выборе пищи была у него необычайно велика. Таким образом, этот человек просто являлся представителем одной край-

ности. Имеется много других индивидов (однако в популяции они составляют небольшой процент), пищевые потребности которых, по-видимому, легко удовлетворяются при обычных условиях и которые доживают до старости, относительно мало болея инфекционными и другими болезнями, несмотря на то, что, с точки зрения диетологов, их питание может быть ниже стандартного уровня.

Идея генетотрофного принципа возникла впервые в экспериментах по изучению потребления спирта крысами. Когда было установлено, что потребление спирта крысами, во-первых, в высшей степени индивидуально (так же как тип их экскреции) [12—15], во-вторых, определяется генетически (что было доказано различным поведением отдельных инбредных линий и относительно небольшими колебаниями внутри инбредных линий) [13, 14] и, в-третьих, может быть увеличено с помощью недостаточной и уменьшено с помощью обогащенной диеты [12, 13], то оказалось, что только генетотрофный принцип может дать рациональную интерпретацию полученных фактов [16, 17]. После того как были сделаны эти исходные наблюдения, десятки других фактов, многие из которых мы уже приводили или приведем в дальнейшем, получили объяснение на основе генетотрофной концепции. До настоящего времени, насколько нам известно, нет наблюдений, противоречащих этой идее.

Возможно различное отношение к обсуждаемым нами вопросам. Одна из возможных позиций — это позиция скептицизма там, где речь идет о величине колебаний индивидуальных потребностей в пищевых веществах. Можно признавать существование колебаний, не признавая, однако, того, что они достаточно велики или имеют важное значение. Тем, кто сомневается в этом, мы можем просто сказать: мы стремились придерживаться экспериментально доказанных фактов; те же, кто предпочитает считать эти вариации незначительными, должны подтвердить свою точку зрения фактическими доказательствами. Сделать это будет, вероятно, очень трудно. По нашему мнению, различия в пищевых потребностях не подвергались интенсивному изучению.

Мы представили доказательства (правда, иногда фрагментарные) того, что эти вариации велики. Если дальнейшие исследования покажут, что изменчивость в действительности меньше, чем это установлено нами, то мы готовы пересмотреть нашу позицию и признать, что генетотрофный принцип имеет не столь важное значение. Другими словами, наше представление о возможности широкого применения генетотрофного принципа может рассматриваться сейчас как вызов исследователям, способный стимулировать дальнейшие работы в области изучения индивидуальных пищевых потребностей. Нет ничего невозможного в предложении проверить генетотрофную концепцию и убедиться, насколько она важна.

Имеется, однако, одно возможное препятствие к применению генетотрофного принципа, которое следует здесь упомянуть. При описании пищевых потребностей мы в общем молчаливо допускали, что они аддитивны. Иными словами, что суточная потребность человека в пищевых веществах составляет  $a$  мг кальция плюс  $b$  мг йода плюс  $c$  мг треонина плюс  $d$  единиц витамина А и т. д., и т. д. Мы не подчеркивали взаимозависимости различных потребностей, хотя и упоминали о ней неоднократно.

Между тем хорошо известно, что такая взаимозависимость существует. Так, например, необходимое количество натрия зависит от потребления калия; потребность человека в кальции частично определяется потреблением фосфора; потребность в той или иной аминокислоте может частично определяться количеством других потребляемых человеком аминокислот (одни аминокислоты могут оказывать влияние на использование других). Только путем дальнейших исследований мы сможем определить, какое значение имеет антагонизм и другие типы взаимосвязи между различными потребностями в питании человека.

Если это значение велико, то такие взаимосвязи, конечно, серьезно осложнят картину, но не изменят ее основных черт.

Есть основания надеяться, что в отношении витаминов эти взаимозависимости и антагонизмы не будут

слишком запутывать дело. Эти вещества в общем не противодействуют друг другу; обычно они инертны до тех пор, пока не включатся в ферментные системы. Применяемые физиологически активные концентрации витаминов настолько низки, что нельзя ожидать с их стороны неблагоприятных или каких-либо иных влияний ни на один процесс в организме, за исключением того, в котором они принимают участие как компоненты ферментной системы.

Было время, когда исследователи, изучавшие процессы питания, склонялись к мысли, что определенные витамины, а именно тиамин, витамин А и аскорбиновая кислота, являются «главными», а другие, так сказать, идут в арьергарде. Если судить об этом на основе того, насколько легко обнаруживаются различные типы недостаточности, то, пожалуй, такой взгляд имеет некоторое основание.

С точки же зрения биохимической генетики и генетотрофного принципа частичный генетический блок (который создает увеличенные потребности в каком-нибудь веществе) может, вероятно, возникать в любом звене общей цепи обмена, на первый взгляд случайным образом. Если это действительно так, то, очевидно, потребность организма в любом пищевом веществе может возрасти.

Отсюда вытекает другая сама по себе интересная возможность. До сих пор мы допускали, по крайней мере предположительно, что все особи одного и того же вида имеют качественно одинаковые пищевые потребности. На самом деле это, вероятно, не всегда верно, на что мы уже намекали при обсуждении потребностей в аминокислотах. Вполне возможно, более того — вполне вероятно, что определенные аминокислоты, а именно глутаминовая кислота, глутамин или аргинин, могут быть «незаменимыми» для некоторых людей в том смысле, что они необходимы им для обеспечения здоровья и хорошего самочувствия. Если это будет доказано, то перечень пищевых веществ [18], которые могут быть использованы одни или в комбинации с другими в качестве генетотрофных добавок, естественно увеличится. Другими словами, возможно, что вещества, которые мы сей-

час рассматриваем скорее как метаболиты, нежели как пищевые вещества, в свете изменчивых потребностей придется считать именно пищевыми веществами и в качестве таковых использовать их наряду с другими как эффективное средство для борьбы с генетотрофными болезнями.

### Резюме

На праздновании 200-й годовщины открытия Колумбийского университета была организована большая конференция на тему «Единство науки». Одна из секций рассматривала проблему «Представление человека о своей собственной природе». При этом был поставлен следующий вопрос: «Можно ли считать вероятным, что многие разнообразные отрасли науки и искусства, занимающиеся частными проблемами, позволят наконец воссоздать единую правдивую картину человеческой природы?»

Вопрос этот весьма характерен для современного образа мышления, совершенно несовместимого с идеей биологической индивидуальности.

По мнению автора, в биологии и в медицине, так же как в области социальных наук и философии, мы уделяем слишком много внимания «единой правдивой картине человеческой природы» и слишком мало внимания уделяем людям — индивидам, которые составляют вид, субъектам, которые попадают к нам в качестве больных, единицам, которые образуют общество. Разумеется, мы можем нарисовать эту «единую правдивую картину». Такой человек будет иметь скелет, мышцы, различные органы, нервную систему, будет страдать от голода и испытывать всевозможные эмоции, он будет дышать, но если мы рассчитываем решать различные проблемы, имея в виду такое обобщенное существо, то нам, конечно, не удастся подняться выше самого элементарного уровня, а многие проблемы вообще ускользнут от нас.

Медицина должна признать индивидуальность на биохимическом и физиологическом уровне (к этому мы еще вернемся в одной из последних глав); в социальных науках мы должны признать индивидуальность на всех

уровнях. В обеих областях имеются различные проблемы [19, 20], к решению которых нельзя подойти до тех пор, пока наш ум не освободится от мысли, что самое важное для нас — это найти «единую правдивую картину человеческой природы».

Нам нужно знать людей — здоровых и больных — такими, каковы они есть. И мы верим в то, что знакомство с изменчивостью человеческого организма будет в большой мере способствовать приобретению такого знания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wright S., Lewis P. A., *Am. Naturalist*, 55, 20—50 (1921).
2. Lurie M. B., *J. Exptl. Med.*, 58, 305—327 (1933).
3. Lurie M. B., *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 39, 176—181 (1938).
4. Gowen J. W., *Am. J. Human Gen.*, 4, 285—302 (1952).
5. Sheldon W. H., Stevens S. S., Tocker W. B., *The Varieties of Human Physique*, Harper and Bros., New York and London, 1940.
6. Brown W. H., «Constitutional Variation and Susceptibility to Disease», см. *The Harvey Lectures*, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1930, pp. 106—150.
7. Brown W. H., «Constitutional Variation and Susceptibility to Disease», см. *The Harvey Lectures*, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1930, p. 108.
8. Brown W. H., «Constitutional Variation and Susceptibility to Disease», см. *The Harvey Lectures*, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1930, p. 109.
9. Brown W. H., «Constitutional Variation and Susceptibility to Disease», см. *The Harvey Lectures*, Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1930, p. 150.
10. Kleitman N., *Physiol. Revs.*, 29, 1—30 (1949).
11. Fleming R., «Medical Treatment of the Inebriate», см. *Alcohol, Science and Society*, Journal of Studies on Alcohol Inc., New Haven, 1945, p. 391.
12. Williams R. J., Berry L. J., Beerstecher E., Jr., *Arch. Biochem.*, 23, 275—290 (1949).
13. Beerstecher E., Jr., Reed J. G., Brown W. D., Berry L. J., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 115—138 (1951).
14. Reed J. G., *Univ. Texas Publ.*, 5109, 144—150 (1951).



15. Reed J. G., Univ. Texas Publ., 5109, 139—143 (1951).
16. Williams R. J., Beerstecher E., Jr., Berry L. J., The Lancet, February 18, 1950, pp. 287—294.
17. Williams R. J., Nutrition Revs., 8, 257—260 (1950).
18. Williams R. J., Rogers L. L., Texas Repts. Biol. Med., 11, 576 (1953).
19. Williams R. J., Free and Unequal, University of Texas Press, Austin, Tex., 1953.
20. Williams R. J., J. Public Law, 3, 328—344 (1955).

## Глава XII

### *Идея биохимической индивидуальности в приложении к биологии*

Теперь, когда нами изложены материалы, иллюстрирующие идею биохимической индивидуальности и генетотрофного принципа, целесообразно вернуться назад и рассмотреть, как может быть использована эта идея в применении к теоретической и прикладной научной работе. Именно этому и будут в основном посвящены последние главы нашей книги.

Для тех, кто знаком с биологической литературой, ясно, что огромное большинство исследователей не проявляет или почти не проявляет интереса к изменчивости и отклонениям от нормы. Если они наталкиваются на исключения в своей исследовательской работе, они, быть может, отмечают их мимоходом, но целью их поисков служат общие закономерности. Так и должно быть, и наш особый интерес к исключениям не нужно рассматривать как попытку дать «ключ» к разрешению всех биологических проблем. Исключения, однако, бесспорно могут иметь очень важное значение там, где речь идет о применении биологических данных при решении практических проблем. Существуют обширные разделы биологии, в которых изучение биохимической индивидуальности вряд ли может, по нашему мнению, принести особые плоды, хотя, конечно, не может оказать и отрицательного влияния.

Эта мысль станет яснее после нескольких примеров. Рассмотрим такой пример, как изучение физиологии и биохимии зрения — процесса, имеющего чрезвычайно важное значение в жизни млекопитающих и многих других живых существ. Этот процесс, по-видимому, в основных чертах одинаков у мышей и у кур, у кошек и у крыс, так что выбор экспериментальных животных

диктуется обычно соображениями методического удобства. Пока мы еще далеко не все знаем об основах зрения; весьма важно, чтобы те исследователи, которых привлекает эта область, продолжали свою работу в поисках ответа на основные вопросы. Для их решения выяснение биохимической индивидуальности не играет роли, более того — оно может даже отвлекать от основной задачи.

Совершенно другим становится положение, когда мы задаемся целью применить наши знания относительно зрения на практике для улучшения зрения людей. В этом случае биохимическая индивидуальность приобретает решающее значение. Чем больше мы будем знать об основах физиологии и биохимии зрения, тем больше откроется перед нами возможных путей подхода к любой проблеме, связанной со зрением. Но, что бы мы ни делали в области хирургии, оптики, диетотерапии и т. д., все это не может быть успешным без учета биохимической и физиологической индивидуальности того человека, которому мы хотим помочь. Мы выбрали для иллюстрации нашей мысли зрение, потому что в этой области мы привыкли к идее индивидуальности. Нельзя представить себе офтальмолога, игнорирующего особенности зрения своего пациента, точно так же, как нельзя представить себе человека, который покупает одежду, не считаясь с ее размером.

Очки, которые мы покупаем, часто не представляют никакой ценности ни для кого, кроме тех, кому они предназначаются. Зрение — это та область, где в силу практической необходимости идея индивидуальности давно утвердилась и получила относительно неплохое развитие.

Перейдем теперь к другой области. Предположим, что нас интересует какое-либо из бесчисленных звеньев общего процесса обмена: ферменты, их строение, функции или взаимоотношения; витамины, их химическая природа и роль; взаимодействие функций и химическое строение гормонов, их связь с ферментными системами; биохимический синтез и участвующие в нем катализаторы; дифференцировка, ее сущность и ход. Проблемам здесь нет числа, и область неисследованного поистине

необозрима. Все это крупнейшие вопросы, и каждый из них жизненно важен. В последние годы мы осознали, как много единства существует в природе, и поняли, что можно узнать многое об основных процессах обмена, исследуя какой-либо один вид организмов, который нам почему-либо удобен.

Все то, что мы знаем и можем узнать из этой обширной области, важно с точки зрения того практического применения, какое оно может иметь в будущем. Для тех, кто занят чисто теоретическими проблемами биологии, биохимическая индивидуальность не имеет большого научного значения. Но положение совершенно изменяется в тот момент, когда заходит речь о том, чтобы *использовать* эти теоретические данные по обмену, действию ферментов или эндокринным влияниям с целью изменить (усилить или, наоборот, подавить) жизненные процессы любого организма (человека или животного). В этом случае биохимическая индивидуальность выступает в качестве мощного фактора, с которым нельзя не считаться.

Под этим углом зрения заслуживает внимания рассмотрение той области, в разработке которой автор принимал активное участие, а именно области изучения витаминов. Химическая структура витаминов устанавливается только тогда, когда их удастся выделить в чистом виде. Обычно для изучения витаминов используются тест-организмы. Это могут быть птицы или млекопитающие, дрожжи или бактерии — вид тест-организма несущественен, лишь бы исследователю было удобно с ним работать. Чтобы получить реакцию, наиболее однородную и по возможности зависимую от дозы, желательно иметь организмы, у которых изменчивость минимальна. На этой стадии исследования изменчивость — враг исследователя.

Существуют и другие стадии в исследовании любого витамина. Это, например, выяснение (с количественной стороны) его распределения и его источников. Для этой цели идеальны химические методы, но если прибегнуть к ним невозможно, то опять-таки используют тест-организмы. И тут изменчивость (тест-организмов) служит помехой. Следующая важная стадия в исследовании

витаминов — это определение того, как они осуществляют свои функции. Такие исследования обычно проводят на организмах или на отдельных тканях, и в этом направлении много может быть выяснено при использовании любого удобного объекта. На этой стадии изменчивость также крайне нежелательна, и если во время опытов исследуемые организмы мутируют, это может оказаться губительным для результатов исследования.

Часто бывает трудно указать мотивы исследования. Во многих случаях движущей силой служит просто научная любознательность, но нередко исследователь исходит из того, что полученные им сведения смогут в конце концов пригодиться для «улучшения» человеческой природы. Безусловно, например, цель количественного определения витаминов в серии продуктов состоит в том, чтобы научиться правильно *использовать* эти продукты для удовлетворения потребностей человека (и животных) в соответствующих витаминах. В тот момент, когда мы начинаем применять полученные сведения к питанию людей (или животных), выступает на сцену фактор биохимической индивидуальности. И хотя выяснение этой индивидуальности осложняет задачу, тем не менее оно совершенно необходимо для успешной работы.

Вызывает удивление тот факт, что многие исследователи часто прилагают большие усилия для определения содержания витаминов в продуктах с точностью до нескольких процентов, в то время как потребности организма в этих витаминах почти совершенно неизвестны и могут колебаться в широких пределах. Этим исследователям нужно напомнить, что «польза витаминов определяется вовсе не их способностью обеспечивать рост и развитие инбредных линий белых крыс, а зависит от того, могут ли они поддерживать в здоровом состоянии *гетерогенные* популяции кур и прочей домашней птицы, сельскохозяйственных животных и, наконец, людей. Из-за существования биохимической индивидуальности, из-за присущей животным изменчивости, потребности в витаминах у всех этих существ, за возможным исключением некоторых чистых линий птиц, в высшей степени неопределенны с количественной стороны.

В биологии имеется много областей, где фундаментальные исследования могут и должны проводиться без учета биохимической индивидуальности, которую мы все время подчеркиваем. Рассмотрим, например, область, которой интересуются и физиологи и психологи, а именно физиологию и психологию наших чувств. Тот, кто интересуется, например, чувством обоняния, будет использовать определенные тест-организмы и определенные испытуемые вещества. Вариации и тех и других будут вредны для исследователя и будут мешать ему получать воспроизводимые и закономерные результаты. Можно предположить, что процесс обоняния в основном одинаков хотя бы, например, у различных млекопитающих, так что выбор экспериментальных организмов должен определяться скорее удобствами исследователя, нежели какими-либо другими более основательными соображениями.

Но обратимся теперь к прикладной области, попробуем как-либо *применить* наши знания, как-нибудь использовать определенные запахи, или изменить их, или изменить реакцию людей на эти запахи. Тут биохимическая индивидуальность уже безусловно должна быть принята в расчет.

Другая важная и обширная область в биологии животных связана с изучением функций нервной системы. Что представляют собой нервные импульсы? Какие химические превращения происходят в процессе передачи импульсов? Почему нервы столь сильно отличаются от других тканей по своему составу и обмену? Эти и многие другие вопросы требуют более полного и основательного освещения, чем то, которое они получили до сих пор. Для их исследования пригодны любые из многочисленных организмов, и пока эти организмы относительно однородны, индивидуальность не должна быть предметом изучения. Изменчивость здесь — только помеха для исследователя.

Основные сведения по физиологии нервной системы необходимы для любого возможного прикладного использования, но в момент, когда возникает необходимость в таком конкретном использовании, в изменении функции чьих-либо нервов, биохимическая индивидуальность

становится важным фактором. Если она не выяснена, она враг; если мы о ней знаем и учитываем ее, она может стать верным союзником.

В области бактериологии и микробиологии также имеются необъятные возможности для биологических исследований, в которых нет необходимости учитывать биохимическую индивидуальность. Многие важные проблемы метаболизма в целом, так же как и их особенности у низших форм, могут быть выяснены на микро-организмах в качестве тест-объектов. Весьма заманчивы, например, нерешенные проблемы в отношении фагов и вирусов. Что представляют собой фаги и вирусы и как они осуществляют свое действие? Все это — чисто теоретические проблемы.

Но как только заходит речь о микробиологии в *применении* к человеку (или к животным), сразу же приходится сталкиваться с фактором биохимической индивидуальности. Развитие этой области микробиологии, в том числе и учения об иммунитете, в значительной степени зависит от успеха исследований, посвященных биохимической изменчивости.

В обширной сфере биологии растений действуют те же принципы. Огромное количество научных работ нужно и можно здесь проводить без специального учета изменчивости. В тот момент, однако, когда переходят к применению полученных данных, выступает на сцену биохимическая индивидуальность, которая и здесь должна надлежащим образом учитываться. Выше мы не приводили примеров, иллюстрирующих биохимическую индивидуальность в области ботаники, но это не значит, что ее не существует. В этой области можно провести такую же дифференцировку между «теоретической» и «прикладной биологией».

Те, чьи интересы в первую очередь склоняются к теоретической биологии — будь то химики, физиологи, анатомы, генетики или психологи, — могут проводить свои исследования без учета фактов биохимической индивидуальности. Они делали и будут делать ту основную работу, на которой базируется все будущее прикладное применение этих наук. Те же, чьи интересы лежат в области прикладной биологии, могут успешно исполь-

зовать основные научные достижения лишь при условии, что они будут принимать во внимание биохимическую индивидуальность.

Многие исследователи не могут быть с полной определенностью отнесены только к одной из этих двух категорий. Некоторые ученые с радостью посвящают себя какой-либо одной высоко специализированной отрасли исследования, тогда как другие любят скитаться в научных дебрях и выказывают более разнообразные интересы. Есть и такие, которые начинают с чистой теории, а потом переключаются в область прикладных наук. Нередко один и тот же исследователь совмещает в себе «теоретика» и «практика».

Концепция биохимической индивидуальности, как мы уже попытались разъяснить, не может служить «ключом» к теоретической биологии. Нет ничего несовместимого между концепцией биохимической индивидуальности и выяснением основных закономерностей в теоретической биологии на всех ее этапах. Исследования в этой обширной области могут и должны проводиться без специального учета биохимической индивидуальности.

Разумеется, концепция биохимической индивидуальности не является «ключом» и к разрешению проблем прикладной биологии; она, однако, вооружает исследователя необходимым ему знанием. Прикладная биология была бы, конечно, проще, если бы индивидуальности не существовало, но, поскольку она существует и служит мощным фактором, знакомство с ней облегчает развитие прикладной биологии, а не препятствует ему.

Быть может, здесь уместно подчеркнуть, что всякое новое знание увеличивает возможности тех, кто им владеет. Иногда люди, признающие, так сказать, в академическом смысле, реальность и потенциальное значение биохимической индивидуальности, говорят: «Ну, а дальше что? Что, собственно, мы можем с этим поделать?» Мы попытаемся ответить на этот вопрос в более определенной форме в одной из следующих глав, здесь же мы только напомним, что «знание — сила» и новое знание всегда со временем может быть использовано. Когда Вольта наблюдал подергивание лапки лягушки, притра-



гиваясь к ней двумя разноименными проводами, он не знал, какое будущее открывается перед электричеством. Он, может быть, даже вообще не сознавал того, что это новое знание со временем несомненно принесет какие-то плоды.

Прежде чем закончить дискуссию о прикладной биологии, мы считаем нужным выразить свое убеждение, что *прикладная биология человека* имеет беспредельные возможности, которые будут реализованы в течение грядущих десятилетий и столетий. Как ни велико значение теоретической биологии — а мы, подчеркиваем, считаем ее очень важной, — мы полагаем, что приходит время, когда прикладной биологии должно быть уделено особое внимание. Индивидуальность — это тот краеугольный камень, на котором она будет основываться.

В последнее время перед нами встала возможность, а быть может, и вероятность того, что человеческая цивилизация в том виде, как мы ее знаем, может быть поколеблена и даже разрушена полностью. Поэтому нам кажется своевременным напомнить тем, кто работает в «башнях из слоновой кости», о том, что пришел срок обратиться к *прикладной биологии человека*. Быть может, в ней лежит ключ к решению многих проблем человечества, в том числе и тех, о которых мы пока не можем даже мечтать. Сейчас наступает такое время, когда преданность одной только «чистой» науке может оказаться недостаточной и даже вредной.

## Глава XIII

### *Идея биохимической индивидуальности в приложении к медицине*

Несколько лет назад при рассмотрении многочисленных фактов, свидетельствующих о существовании биохимической индивидуальности, автору казались ясны основы будущей «стратегии». Он считал, что для развития науки о человеке необходим индуктивный подход, необходимо *интенсивно* изучать отдельных людей, прежде чем отваживаться на какое-либо обобщение, кроме уж самых очевидных. Такой подход казался совершенно логичным и, так сказать, неизбежным. В последующие годы, однако, автор убедился, что из-за огромного разнообразия признаков, в которых проявляется индивидуальность человека, этот подход практически неосуществим.

Автор весьма сомневается в том, что когда-либо будет возможно разделить людей на известное ограниченное число *общих* категорий, имеющих определенное значение. Если бы в распоряжении исследователей были достаточные средства, то, возможно, имело бы смысл предпринять такую попытку, но средства для этого потребовались бы очень большие.

Теперь нам представляется, что больше преимуществ с практической точки зрения обеспечит другой образ действия, а именно *отбор специфических проблем для изучения и последующая оценка значения индивидуальных человеческих различий в этих специфических проблемах.*

Проблемы эти могут быть различного типа, но, поскольку в данной главе мы обращаемся к медицине и стоматологии, рассмотрим примеры из этих областей.

Излагаемая нами точка зрения лучше всего иллюстрируется нашим подходом к проблеме алкоголизма.

До нас никто, по-видимому, серьезно не задавался вопросом о том, не лежат ли в основе склонности к алкоголизму у отдельных людей какие-либо их биохимические особенности. Самым важным вопросом при рассмотрении этой проблемы казался вопрос: «почему человек становится алкоголиком?»; причем под «человеком» подразумевали «нормального» человека со всеми свойственными ему признаками.

Из двух альтернатив одна несомненно правильна — либо биохимические особенности играют какую-то роль в развитии склонности к алкоголизму, либо они такой роли не играют. Если бы все люди были склонны к алкоголизму в равной степени, то не должно было бы существовать самого понятия склонности и биохимическая индивидуальность не имела бы значения. На основе многих фактов мы пришли к рабочей гипотезе [1], которая уже во многом подтверждается. Мы предположили, что решающую роль в вопросе о том, будет ли человек подвержен данной болезни, играет специфический индивидуальный обмен (который не свободен от влияния психологических факторов). На разные организмы алкоголь действует по-разному.

Если это верно, то следующий вопрос должен быть сформулирован так: какие особенности обмена играют решающую роль в восприимчивости к алкоголизму? Естественно, что для ответа на этот вопрос необходимы некоторые сведения об особенностях обмена вообще. Какие существуют особенности обмена, среди которых могут быть выбраны ведущие и решающие? Из-за отсутствия внимания к биохимической индивидуальности мы, в сущности, очень мало знаем об особенностях обмена. Когда нами было начато изучение алкоголизма, перечень известных особенностей обмена ограничивался относительно редкими, так называемыми «врожденными», нарушениями обмена, к которым принадлежат, например, алькаптонурия, фенилкетонурия, цистинурия и т. п. Шансы на то, что подобные нарушения имеют отношение к алкоголизму, были очень невелики.

В одном исследовании мы изучили 60 показателей для небольшой группы алкоголиков и контрольных не-алкоголиков, надеясь таким способом найти какие-

нибудь особенности обмена, которые можно было бы связать со склонностью к алкоголизму. В качестве показателей служили отдельные компоненты мочи, слюны и крови. Среди них оказалось 6 показателей, которые значительно различались в двух названных группах. Впоследствии, однако, при более тщательном исследовании, выяснилось, что некоторые из этих показателей с высокой степенью достоверности различаются и в группе алкоголиков.

Более плодотворным оказалось направление, уже упоминавшееся нами ранее, а именно исследование факторов, оказывающих влияние на потребление спирта подопытными животными. Из результатов этой работы стало ясно, что индивидуальные особенности обмена имеют решающее значение в определении того, будут ли животные пить спирт или нет. Кроме того, было показано, что обогащение диеты может предотвратить потребление спирта путем удовлетворения индивидуальных повышенных потребностей в пище.

В нашу задачу не входит подробно обсуждать здесь проблему алкоголизма [4—10] или утверждать, что нами найдено практическое универсальное решение этой проблемы. Нас интересует главным образом тот основной путь, с помощью которого можно подойти с позиций биохимической индивидуальности к решению проблемы алкоголизма.

Если бы большое число других болезней было исследовано ранее с тех же позиций, то, очевидно, мы бы уже многое знали об особенностях обмена вообще и задача выяснения тех его особенностей, которые являются решающими при алкоголизме, была бы значительно упрощена. В будущем, когда изученных таким образом болезней наберется больше, наши сведения о метаболических и других индивидуальных особенностях значительно пополнятся, так что изучение каждого нового заболевания будет проходить уже легче.

Мы вовсе не склонны заставить кого бы то ни было придерживаться узких рамок указанного нами направления. Изучение каждого нового случая требует изобретательности и творческой инициативы. Но мы полагаем, что значительный прогресс в области медицины и

стоматологии может быть достигнут, если придерживаться следующей общей схемы:

1. Выбрать болезнь, этиология которой неизвестна.
2. Исследовать известные особенности обмена и попытаться отыскать новые, чтобы установить, какие из них могут быть связаны с данной болезнью или предрасположением к ней.
3. Попытаться коррелировать нарушения обмена на основе генетотрофного принципа наиболее подходящим для данного заболевания способом.

Необходимо точно уяснить и расширить понятие об *особенностях обмена*, так как они играют наиболее существенную роль в нашей дискуссии. Любой человек дает нам пример существования таких особенностей, если, скажем, содержание какого-либо из компонентов его крови, мочи, слюны или тканей заметно отличается от средней величины, найденной для данной группы людей. Если отклонение от среднего уровня очень велико, то мы имеем дело с крайним вариантом; если нет, то, значит, данная особенность обмена выражена слабо. Из сказанного ранее ясно, что, по нашему представлению, каждый человек имеет специфические особенности обмена и, вероятно, не одну.

Преувеличенное представление о «норме» может вызвать следующий ход рассуждений. У здорового нормального человека все его показатели нормальны именно потому, что сам он здоров и нормален; у него все в порядке, и, следовательно, ни один из его показателей не может выходить за пределы стандарта; если измерения и покажут какие-либо отклонения, то, поскольку сам человек нормален, это будет лишь означать, что понятие «нормы» следует расширить, чтобы можно было включить и эти данные.

Такая концепция не считается с тем фактом, что каждый здоровый и нормальный человек потенциально является больным человеком и корни его болезни могут гнездиться в нем задолго до того, как обнаружится сама болезнь. Из дюжины молодых людей, которые служат нам контролем, представляя «норму», каждый может иметь свои особенности, указывающие на склонность к различным расстройствам обмена — подагре,

рассеянному склерозу, диабету, атеросклерозу, гипертонии, нефрозу, гипертиреозу, ревматическому артриту, ревмокардиту, циррозу печени или тяжелой миастении; но в тот период времени, когда мы наблюдаем их в качестве контроля, у них может вовсе не быть видимых симптомов этих заболеваний — такие симптомы появятся у них значительно позднее. Неправильно считать, что у человека, который при клиническом обследовании оказался здоровым, нормальны, например, и все показатели его крови, а существующие отклонения не имеют значения с точки зрения склонности к заболеваниям.

Особенности обмена в более широком смысле могут быть установлены и другими путями, помимо анализа крови, мочи, слюны или тканей. Необычные размеры или активность любой эндокринной железы свидетельствуют, например, о значительных особенностях. Нестандартная реакция на одно из многочисленных лекарств, гормонов и т. д., также свидетельствует о соответствующих особенностях обмена. Необычный аппетит или жажда тоже могут служить соответствующим сигналом, так же как и далекие от среднего уровня пороги вкусовой чувствительности и необычные пищевые потребности, проявляющиеся при обычной адекватной диете в виде слабых признаков недостаточности. Все эти проявления, в такой же степени, как результаты определения минеральных соединений, аминокислот, витаминов, различных метаболитов и ферментов в тканях и жидкостях организма, позволяют идентифицировать сотни особенностей обмена, которые сами по себе или в сочетании с другими могут свидетельствовать о какой-либо патологии. Если предположить, что каждый человек, который кажется здоровым, свободен от любых намеков на болезнь или на восприимчивость к ней, то число метаболических особенностей, которые могут иметь значение, должно быть невелико; однако совершенно ясно, что это предположение неправдоподобно.

Возвращаясь к намеченной ранее общей схеме, рассмотрим прежде всего вопрос о выборе болезни, этиология которой неизвестна. Многие специфические болезни, которые могут быть выбраны для исследования, при

тщательном рассмотрении под углом зрения биохимической индивидуальности окажутся крайне сложными — в действительности они представляют собой скорее несколько заболеваний, нежели одно. Если обнаружится, что вместо одной болезни мы имеем дело с несколькими, то каждая из них должна быть изучена отдельно под углом зрения метаболических и других связанных с ней особенностей.

Рассмотрим подагру, которая характеризуется отложением солей мочевой кислоты в тканях и повышенным содержанием мочевой кислоты в крови. Бауэр и Клемперер пишут [11]: «Этиология болезни неизвестна». Другие авторы связывают высокую концентрацию мочевой кислоты в крови с 1) избыточным ее образованием, 2) пониженным выделением и 3) пониженным разложением, а также, конечно, с любой комбинацией этих трех факторов. Рассмотрим двух гипотетических индивидов А и Б в возрасте 30 лет, имеющих одинаковое содержание мочевой кислоты в крови (4 мг %) и одинаковое количество крови (8 л). В их крови, следовательно, содержится по 320 мг мочевой кислоты. Предположим, далее, что скорость образования и распада мочевой кислоты у обоих индивидов одинакова и что они потребляют одну и ту же пищу. Один гипотетический индивид, А, выделяет, однако, в среднем в сутки на 0,1 мг мочевой кислоты меньше, чем другой. Это очень мало по сравнению с общей экскрецией мочевой кислоты — 700 мг в сутки. В течение 10 лет, однако, содержание мочевой кислоты в крови у индивида А увеличится более чем вдвое в связи с ее задержкой в организме, и он будет причислен к «подагрикам». Это может произойти в связи с очень постепенным повышением почечного порога мочевой кислоты у данного индивида. Независимо от того, обуславливаются ли различия между индивидами пониженным выделением, избыточным образованием или пониженным разрушением, общее накопление мочевой кислоты при гиперурикемии невелико.

На диете, лишенной пуринов, люди выделяют от 300 до 600 мг мочевой кислоты в сутки; в разные дни экскреция иногда несколько колеблется, но «остается

удивительно постоянной из месяца в месяц у данного человека» [12]. Итак, мы имеем здесь дело с крайне точно сбалансированным обменом. Оказывается, что даже бесконечно малое увеличение образования, уменьшение выделения или понижение распада легко может привести к изменению содержания мочевой кислоты в крови различных людей. Повышение почечного порога имеет особенно важное значение, но ни одним из прочих факторов также нельзя пренебрегать. В каждом из указанных трех процессов могут участвовать генетически отличные ферменты или анатомические структуры, и следует удивляться тому, что уровень мочевой кислоты в крови различных индивидов не является еще более непостоянным.

Подагра, конечно, не ограничивается гиперурикемией. Отложение солей мочевой кислоты в тканях и многие другие факторы, например существование особого минерального баланса, определяют то, что одни люди с гиперурикемией страдают от подагры, а другие, с тем же содержанием мочевой кислоты в крови, ее не чувствуют. Изучение индивидуальных особенностей обмена в связи с подагрой может, по-видимому, привести к относительно удовлетворительному пониманию ее этиологии. Ферменты, участвующие в синтезе и распаде пуринов, возможно, различны с количественной стороны у разных индивидов; балансы натрия, калия, кальция, магния и т. д., равно как и гормональные воздействия, также могут различаться. Хотя подагра и обмен мочевой кислоты интенсивно изучались во многих лабораториях, по-видимому, ни в одной из них эту болезнь не рассматривали под углом зрения биохимической индивидуальности, отрешившись от представления о существовании «нормальных» индивидов, средних во всех отношениях.

В нашей лаборатории были проведены исследования по определению 11 показателей у 11 «нормальных» молодых людей [13]. В большинстве случаев у каждого человека брали по 5 проб с интервалами в 1 неделю и в одинаковых условиях. Содержание мочевой кислоты у двух индивидов, занимавших крайние положения, было следующим:



Индивид В . . . . .	6,2; 6,3; 6,3; 6,6; 7,6. Среднее 6,6
Индивид К . . . . .	3,8; 5,2; 4,8; 4,3; 4,8. Среднее 4,6

Исследования такого типа, включающие анализ повторных проб от одних и тех же «нормальных» индивидов относительно редки, и по этой причине роль биохимической индивидуальности, как правило, не учитывается. Наше исследование обнаружило разницу среди «нормальных» людей в содержании мочевой кислоты в крови (так же как и во всех других показателях), и можно с уверенностью сказать, что индивид В скорее сможет заболеть подагрой, чем индивид К. Так как только 1 человек из 10 имеющих повышенное содержание мочевой кислоты в крови становится подагриком, то возможно, что оба они избегнут этой участи. Как мы уже указывали, в развитии подагры принимают участие и другие факторы, помимо гиперурикемии.

После того как при изучении подагры будет принята во внимание биохимическая индивидуальность и этиология подагры станет относительно ясной, возможно, удастся решить, что нужно предпринять для предотвращения или лечения этой болезни. Быть может, введение избытка одного из витаминов или минеральных соединений, участвующих в катализе обменных превращений, будет противодействовать накоплению предшественников пуринов или самой мочевой кислоты и таким образом предотвращать те очень незначительные повреждения почек, которые могут способствовать развитию болезни. Отсутствие в диете некоторых особых продуктов питания, быть может, даст возможность восстановить тонкий баланс и избежать гиперурикемии. Возможно, что не будет необходимости предотвращать гиперурикемию (за исключением разве самых крайних случаев), а можно будет, основываясь на индивидуальных биохимических различиях, предотвращать отложение солей мочевой кислоты в тканях, в том числе и в почках. Каким бы ни было решение, трудно предположить, чтобы все люди, независимо от причины их заболевания, реагировали на одну и ту же профилактику или лечение. Если больной подагрой будет реагировать на введение

(или изъятие) специфических компонентов пищи, то подагру надо будет причислить к категории генетотрофных заболеваний.

Различные формы артритов родственны подагре и поражают людей, которые особенно предрасположены к ней. Выяснение биохимической индивидуальности, с нашей точки зрения, будет играть существенную роль в их успешном лечении и профилактике. Здесь не место подробно обсуждать различные родственные заболевания или комментировать ошибки и успехи клиники. Мы считаем, что каждый человек, который страдает от болезней этой группы, биохимически предрасположен к ним в силу своих биохимических особенностей. Нет основания предполагать, что эти особенности у различных людей будут одинаковыми.

В связи с тем фактом, что беременность может вызвать ремиссию ревматоидных артритов и что гормоны кортизон и АКТИ оказались эффективными средствами их лечения, целесообразно рассмотреть вопросы гормонотерапии с точки зрения генетотрофной концепции. Если гормонотерапия дает в отдельных случаях благоприятный эффект, то это указывает на недостаточность продукции данного гормона у больного. Как эта недостаточность может быть ликвидирована? Здесь имеются два пути: введение самого гормона или же снабжение организма тем недостающим пищевым веществом, из которого сама железа сможет синтезировать эндогенный гормон с большей эффективностью. Без сомнения, каждый из подходов может быть целесообразен в соответствующих условиях; однако генетотрофный подход пока еще почти не изучен.

Хотя мы рассмотрели кратко значение биохимической индивидуальности при алкоголизме, подагре и артритах — все это только примеры. Огромное число других болезней нуждается в рассмотрении с тех же самых позиций, и можно надеяться, что такое рассмотрение также принесет хорошие результаты. К этим болезням относятся рассеянный склероз, мышечная дистрофия, тяжелая миастения, атеросклероз, эссенциальная гипертония, язва, диабет, эпилепсия, ревматические болезни сердца, нефроз, цирроз печени, врожденные пороки

сердца (так же как и многие аномалии развития, вызванные, вероятно, недостаточностью питания в зародышевый период) и даже инфекционные заболевания, такие, как полиомиелит и туберкулез.

По нашему мнению, та же общая схема может быть применена и к этим и ко многим другим заболеваниям, происхождение которых неизвестно. Выберите любую болезнь, выясните, какие особенности обмена предрасполагают к ней, и постарайтесь исправить несовершенства обмена, исходя из генетотрофного принципа. Нужно подчеркнуть, что это вовсе не легкий путь к достижению успеха. Гораздо легче предложить схему исследования, чем провести его, и на быстрое получение результатов рассчитывать не приходится. Однако по мере того как сокровищница наших сведений об особенностях обмена будет пополняться благодаря тщательному изучению индивидуальных различий, ознакомление с отдельными заболеваниями будет становиться все легче. Успех лечения, основанного на таком подходе, в свою очередь расширит его применение.

До сих пор мы ничего еще не сказали относительно довольно близкого направления — сравнительно хорошо изученных различий в структуре человеческого организма. Речь идет о соматических типах Шелдона [14]. Дело не в том, каковы эти типы, а в том, что люди имеют врожденные различия в строении своего тела, совершенно так же как они имеют врожденные различия в своем химизме. Типы строения тела тщательно проанализированы в классических работах Шелдона. Хотя здесь мы не будем это обсуждать, но, по нашему мнению, существуют веские доказательства в пользу того, что восприимчивость к различным заболеваниям — язвам, болезням мочевого пузыря и т. д. — меняется вместе с соматическим типом. Это направление исследований нуждается в расширении, особенно для уяснения связи соматических типов с восприимчивостью к болезням [15]. Брошюра на эту тему с библиографией, включающей 42 работы, имеется в лаборатории Lakeside<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Lakeside Laboratories, Inc., 1707 East North Avenue, Milwaukee, Wisconsin.

Изучение соматических типов, вероятно, очень важно для установления индивидуальных различий, но все же нельзя ожидать, что оно может охватить и неморфологические факторы. Аристотель утверждал, что он может определять характер людей по форме их носа (форма носа у разных людей весьма различна); френологи полагают, что характер и способности человека можно определить по форме его головы; хироманты гадают по руке. Все эти способы в наше время совершенно дискредитированы, но все же утверждать, что форма головы или черты лица не дают *абсолютно никакого* представления о человеке, было бы крайностью, несовместимой с научным подходом к делу.

Итак, если мы действительно хотим знать все свойства, которыми люди отличаются друг от друга, то мы должны всесторонне рассмотреть эти отличия и притом во всех аспектах. Изучение строения тела может сказать нам многое, но, конечно, есть и более прямые пути, которые могут дать гораздо больше для понимания, например, процессов обмена. Одно из важных следствий работы Шелдона состоит в том, что она сконцентрировала внимание на существующих между людьми различиях. Задача, поставленная перед нашей книгой и оправдывающая ее написание, заключается в том, чтобы доказать, что *все различия между людьми, в том числе и различия в их обмене, должны стать предметом интенсивного и широкого исследования.*

Мы подчеркнули в этой главе практические преимущества целеустремленного подхода при выборе проблем, подлежащих изучению с учетом индивидуальности. Использование такого подхода означает постановку, например, следующих вопросов: какая связь существует между соматическими типами и язвой? Как эти типы связаны с сахарным диабетом? С половой функцией? Ответы на эти вопросы, поскольку соматические типы стандартизованы и систематизированы, должны были бы быть определенными и окончательными. Эти отдельные конкретные вопросы можно, как нам кажется, заменить одним общим вопросом: как связаны соматические типы с клиническими диагнозами? Ответ на этот вопрос, конечно, может быть только общим и неопределенным.

Обратимся теперь к стоматологии, например к проблеме кариеса зубов. Судя по имеющимся данным, этиология этого заболевания совершенно не выяснена. Применение в этом случае нашей общей схемы (см. стр. 258) требует изучения тех метаболических особенностей, которые могут быть связаны с кариесом зубов. К несчастью, однако, индивидуальные особенности в области, казалось бы наиболее важной для изучения, — в минеральном обмене — фактически до сих пор еще не известны. Потому ли они неизвестны, что их не существует, или потому, что их до сих пор не изучали? Если учесть наши прежние высказывания на ту же тему (см. стр. 13 и 193), то последнее представится более вероятным.

Чтобы выяснить, имеется ли что-либо заслуживающее внимания в этой области, проанализируем данные работы Дж. Холмс по изучению кариеса зубов у крыс [17]. Д-р Холмс любезно предоставила мне дополнительные, неопубликованные данные из своей работы.

Основной эксперимент заключался в том, что большие группы крыс *Norway* трех линий MW, MB и C после прекращения вскармливания самкой содержались в одинаковых условиях на синтетическом порошкообразном корме с высоким содержанием сахара (который, как известно, способствует развитию кариеса у крыс). При этом исследовалась частота появления кариеса в каждой из трех линий. Родители крысят получали хороший, полноценный, естественный корм, и поэтому все различия между крысятами-отъемышами с самого начала опыта можно было отнести только за счет различий в их генетической структуре. Результаты опытов были очень четкими. Независимо от того, какой метод оценки кариеса использовался, у крыс линии C кариес всегда был примерно в 2 раза больше, чем у крыс линии MW, и, следовательно, они генетически были более к нему предрасположены. Какие специфические особенности обмена лежат в основе различий между этими двумя линиями, неизвестно, но, без сомнения, эти особенности определяют и различия в предрасположении к кариесу.

Даже среди крыс одних и тех же линий, притом полученных путем тесного инбридинга (спаривание братьев и сестер на протяжении 50 поколений), мы нашли рез-

кие различия в типах экскреции и в тенденции к потреблению спирта [18]. Поэтому не удивительно, что внутри линий, использованных в опытах Холмс, где не было столь тесного инбридинга, имелась значительная, иногда очень большая изменчивость. Это можно иллюстрировать следующим примером. Среди *более предрасположенных* к кариесу крыс линии С у одной крысы из 91 совсем не было полостей в зубах и даже не было очагов разрушения. В то же время среди *менее предрасположенных* к этой болезни крыс линии MW имелась одна, у которой было 27 очагов разрушения. Очевидно, даже внутри каждой из этих линий крыс имелась значительная биохимическая индивидуальность

Наиболее простая интерпретация этих результатов состоит в том, что крысы, у которых не наблюдалось разрушения зубов, имели такие (генетически определяемые) потребности в пищевых веществах, при которых с момента оплодотворения яйца и до конца опыта организм получал достаточное количество всех элементов, требующихся для обеспечения роста, развития и сохранения здоровых зубов. Те же крысы, у которых наблюдалось частое разрушение зубов, обладали, вероятно, такими (генетически определяемыми) потребностями в пищевых веществах, при которых развивалась недостаточность, в особенности на диете, способствующей развитию кариеса.

Наиболее простая интерпретация не является единственно возможной, но кажется очевидным, что решающими различиями между двумя крысами являются генетически определяемые различия в обмене. Если бактерии, вызывающие разрушение зубов, были активны в одном случае и неактивны в другом, то это может быть вызвано различиями в обмене крыс-хозяев. Очень маловероятно, чтобы одна крыса имела контакт с инфекцией, в то время как другая избегла его.

Нам представляется в высшей степени вероятным, что почти каждая оплодотворенная яйцеклетка крысы может развиться в здоровую крысу со здоровыми, некариозными зубами, если только обеспечить надлежащее питание в период внутриутробного развития, во время выкармливания самкой и на всех более поздних

стадиях. Не менее вероятно и то, что любая оплодотворенная яйцеклетка крысы может развиться в крысу, которая будет предрасположена к болезням зубов, если диета беременной самки будет недостаточной в отношении определенных веществ. В чем состоит дефектность такой диеты — это еще предстоит выяснить. Мы снова столкнулись лицом к лицу с проблемой: какие особенности обмена (возможно, повышенные пищевые потребности) лежат в основе предрасположения к болезням зубов?

Конечно, основным мотивом при постановке опытов по изучению разрушения зубов у крыс было желание осветить проблему болезней зубов у человека. Едва ли кто-нибудь может отрицать тот факт, что на одной и той же пище дети выказывают огромные различия в предрасположении к болезням зубов. Почему? Потому что существует биохимическая индивидуальность, которая, вероятно, включает и различия в пищевых потребностях.

Как можно выяснить истинную этиологию данной болезни (или болезней, если это комплекс заболеваний)? Только путем выяснения того, какие особенности обмена определяют предрасположение к кариесу. Для этого существует только один способ — внимательное изучение индивидуальных различий, которым до сих пор уделялось, да и теперь еще уделяется, очень мало внимания. Если мы установим, какие особенности обмена связаны с развитием кариеса зубов, то мы сможем, вероятно, выяснить, как использовать генетотрофный принцип для предотвращения или хотя бы для заметного уменьшения частоты этой болезни. Это может быть достигнуто только при изучении отдельных людей и, вероятно, путем рассмотрения результатов индивидуального применения лекарственных средств.

К счастью для тех, кто интересуется этой болезнью, мы располагаем теперь очень ценной книгой — настоящей сокровищницей сведений по данному вопросу [19]. Ничто из того, что мы изложили на предыдущих страницах, не противоречит массе накопленных фактов. Бодекер [20], например, утверждает, что «активность предрасполагающих факторов до сих пор остается неизученной. Если будет установлено, что предрасполагающие

факторы являются одной из причин кариеса зубов, то это поможет объяснить также и удивительный, часто встречающийся иммунитет к этому заболеванию у некоторых людей». В той же статье он приводит доказательства того, что не только у крыс, но также и у людей предрасположение к болезням зубов является наследственным [21].

Роль питания в развитии кариеса зубов рассмотрена в обстоятельной работе Шоу [22]. Хотя мы указали выше, что особенности минерального обмена могут иметь наиболее близкое отношение к проблеме кариеса зубов, из этого не следует, что интерес должен быть ограничен только этой областью. Зубы представляют собой органическую структуру, образующуюся в результате процессов обмена, и, следовательно, ни один витамин, ни одну аминокислоту и никакой другой компонент питания нельзя исключить из числа факторов, могущих оказывать влияние на развитие кариеса. Вероятно, многие различные недостаточности включаются в сумму факторов, вызывающих кариес у разных людей. Много данных указывает на большую роль кальция, фосфора и витамина D; однако и другие факторы также могут иметь очень важное значение.

В заключение Шоу следующим образом формулирует существо рассматриваемого нами вопроса:

«Индивидуальные вариации в способности ассимилировать и использовать пищевые вещества должны учитываться при оценке реакции на диетотерапию [23].

...Отмечено, что индивидуальная изменчивость в способности использовать кальций и фосфор оказывает влияние на предрасположение к кариесу [24].

...Доказательства наследственной природы предрасположения к кариесу зубов у человека осложняются факторами, связанными с влиянием семьи и той местности, где человек проживает. У лабораторных животных доказана связь между наследственностью и частотой кариеса [16]».

Для иллюстрации мы выбрали одну из основных проблем в области стоматологических исследований — кариес зубов. В обсуждении мы подчеркнули генетотрофный подход к этой проблеме и представили веские



доказательства того, что кариес — генетотрофное заболевание.

К другим болезням зубов можно подойти таким же образом, и мы считаем, что некоторые из них окажутся связанными с особенностями обмена.

Мы верим, что генетотрофный подход поможет смыть клеймо, лежащее на «наследственных болезнях», — болезнях, с которыми, по представлению многих, совершенно невозможно бороться. Кариес зубов может служить в этом отношении хорошим примером. Является ли кариес наследственной болезнью? Имеются серьезные доказательства, свидетельствующие о том, что предрасположение к нему передается по наследству. Является ли кариес зубов алиментарным расстройством? Да, и это дает возможность, несмотря на его генетические корни, как-то с ним бороться, что, впрочем, и делается всякий раз, когда дети получают полноценную (а не обедненную) диету.

Генетотрофный подход также освещает по-новому проблему терапии в целом. Обычно считается, что для каждой специфической правильно диагностированной болезни должны быть разработаны методы лечения, которые будут эффективны против этой болезни *вообще*. Но если только под понятием «специфическая болезнь» не подразумевать нечто гораздо более определенное, чем принято обычно, то такая точка зрения может привести к серьезным ошибкам.

Рассмотрим, например, *обычную простуду* — болезнь, имеющую большое значение, потому что ею болеет много людей. Медицина в течение десятилетий ищет, и в основном безрезультатно, средства борьбы против этого заболевания. Много, много раз с энтузиазмом рекламировались одна за другой различные меры, и все их приходилось в конце концов отбрасывать, поскольку они в общем не достигали цели.

В свете учения о биохимической индивидуальности можно предполагать, что обычная простуда имеет различную этиологию в зависимости от восприимчивости данных индивидов, от различий в той микрофлоре, носителями которой они являются, и от присутствия тех или других инфекционных агентов, способных вызвать симп-

томы одного и того же типа. Если это действительно так, то поиски единого средства борьбы с простудой будут, вероятно, всегда безрезультатными и мы должны будем довольствоваться рядом мероприятий, эффективных для разных групп населения, страдающих, в сущности, от различных заболеваний.

Вероятно, многие из уже открытых и затем отвергнутых мер могли бы дать прекрасные результаты при лечении простуды, если бы они применялись в надлежащих случаях. Очень возможно также, что и сейчас мы уже располагаем средствами для борьбы со *всеми* типами простуды и только не умеем классифицировать отдельные случаи болезни, чтобы применить соответствующие для каждого случая меры.

Мы использовали обычную простуду в качестве примера; без сомнения, имеются и другие примеры, где можно применять те же принципы и где выяснение биохимической индивидуальности поможет избежать напрасных поисков невозможного и тем самым внесет улучшение в практическую терапию.

Прежде чем закончить эту главу, в которой мы высказали свои соображения о том, как индивидуальность и особенности в обмене могут быть использованы для решения проблемы лечения специфических болезней, мы хотим подчеркнуть, что принятие этой концепции ни на йоту не уменьшает значения всего того арсенала средств, которым в настоящее время располагает медицина. Любые препараты или процедуры, которые могут быть использованы или уже используются с успехом, не станут менее ценными от признания фактов биохимической индивидуальности. Напротив, их значение может от этого даже сильно возрасти.

Хотя проблемы медицинской практики лежат вне сферы, охватываемой нашей книгой, нам все же хочется привести один довод, в основе которого лежит признание фактов биохимической индивидуальности. Это довод в пользу индивидуализированной медицины и против любой системы, которая рассматривает больных, как какую-то «стандартную продукцию». Если каждый человек индивидуален в столь высокой степени, как показывают результаты наших исследований, то очевидно, что

личный контакт и тесная связь больного и его врача крайне ценны, и с любой системой, нарушающей эти взаимоотношения, следует энергично бороться. Если же больные в главных чертах повторяют один другого, то тогда удобнее всего охранять здоровье людей, пропуская их время от времени через какую-нибудь специально для этого устроенную «фабрику здоровья». Концепция биохимической индивидуальности свидетельствует о совершенной нецелесообразности этого второго подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Williams R. J., *Quart. J. Studies Alc.*, 7, 567—587 (1947).
2. Beerstecher E., Jr., Sutton H. E., Berry L. J., Williams R. J., *Arch. Biochem.*, 29, 27—40 (1950).
3. Неопубликованные данные, Biochemical Institute, The University of Texas.
4. Williams R. J., Berry L. J., Beerstecher E., Jr., *Arch. Biochem.*, 23, 275—290 (1949).
5. Williams R. J., Berry L. J., Beerstecher E., Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 35, 265—271 (1949).
6. Williams R. J., *J. Clin. Nutrition*, 1, 32—36 (1952).
7. Williams R. J., *Nutrition and Alcoholism*, University of Oklahoma Press, Norman, 1951.
8. Rogers L. L., Pelton R. B., Williams R. J., *J. Biol. Chem.*, 214, 503—506 (1955).
9. Williams R. J., Pelton R. B., Rogers L. L., *Quart. J. Studies Alc.*, 16, 234—244 (1955).
10. Trulson M. F., Fleming R., Stare F. J., *J. Am. Med. Assoc.*, 155, 114—119 (1954).
11. Bauer W., Klemperer F., «Gout», см. G. G. Duncan, ed., *Diseases of Metabolism*, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1953, 3rd ed., p. 683.
12. Bauer W., Klemperer F., «Gout», см. G. G. Duncan, ed., *Diseases of Metabolism*, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1953, 3rd ed., p. 690.
13. Williams R. J., Brown W. D., Shideler R. W., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 41, 615—620 (1955).
14. Sheldon W. H., Stevens S. S., Tucker W. B., *The Varieties of Human Physique*, Harper and Brothers, New York and London, 1940.

15. Draper G., Dupertuis C. W., Caughey J. L., Human Constitution in Clinical Medicine, Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1944.
16. Bodecker Ch. F., «Pathology of Dental Caries, A Biological Approach», Washington, 1952, p. 507.
17. Holmes J. O., J. Nutrition, 46, 323—333 (1952).
18. Reed J. G., Univ. Texas Publ., 5109, 145—149 (1951).
19. A Survey of the Literature of Dental Caries, Publication 225, National Academy of Sciences—National Research Council, Washington, 1952.
20. Bodecker Ch. F., «Pathology of Dental Caries, A Biological Approach», Washington, 1952, 177.
21. Bodecker Ch. F., «Pathology of Dental Caries, A Biological Approach», Washington, 1952, p. 231.
22. Shaw J. H., «Nutrition and Dental Caries», A Biological Approach», Washington, 1952, p. 415—507.
23. Shaw J. H., «Nutrition and Dental Caries», A Biological Approach», Washington, 1952, p. 505.
24. Shaw J. H., «Nutrition and Dental Caries», A Biological Approach», Washington, 1952, p. 507.

## Глава XIV

### *Идея биохимической индивидуальности в приложении к психиатрии*

Обсуждение вопросов, связанных с психиатрией, выделено в специальную главу по двух причинам: во-первых, потому, что мы чувствуем, что значение биохимической индивидуальности необычайно важно в этой области, и, во-вторых, потому, что развитие психиатрии шло не вполне параллельно развитию остальной медицины и психиатрия часто рассматривалась как наука совершенно обособленная.

Прежде чем перейти к обсуждению, отметим, что мы приносим в эту область лишь некоторые дополнительные знания. В наши цели не входит отрицать то, что уже известно в этой крайне важной отрасли медицины, или обесценивать попытки других исследователей проникнуть в сложный лабиринт расстроенного сознания. Мы считаем, что использование уже известных фактов в сочетании с концепцией биохимической индивидуальности может в значительной степени способствовать прогрессу психиатрии.

Было бы ошибкой предполагать, что в пределах одной главы можно хотя бы вкратце охватить основные моменты из имеющегося материала и обсудить те особые возможности, которые базируются на фактах биохимической индивидуальности и применении генетотрофного принципа.

Даже психиатры, не одобряющие этого, все же признают, что за последние годы в американской психиатрии доминируют идеи психологии Фрейда и тех направлений, которые выросли из этой психологии. Один писатель-неспециалист следующим образом выразил вкратце самую суть теории Фрейда [1]:

«Пытаясь разъяснить загадку человеческого поведения, д-р Фрейд нашел (или полагал, что нашел) на нее

ответ. Он пришел к выводу, что большую часть особенностей характера или психики больного можно объяснить, если попытаться проникнуть достаточно глубоко в прошлое больного, вплоть до самого раннего детства. Фрейд считал, что человеческая психика к моменту рождения напоминает *tabula rasa*, на которой появляются различные записи по мере того, как происходит адаптация самого ребенка и его немногих примитивных инстинктов к окружающей среде — к его родителям, родственникам и к правилам и обычаям семьи и общества».

Некоторые из последователей Фрейда продолжили его идеи еще дальше и предположили, что опыт внутриутробной жизни также важен при формировании характера.

Ни один ученый не станет отрицать, что точка зрения Фрейда имеет некоторые основания. Однако, учитывая те многочисленные данные, которые мы привели в нашей книге, вовсе не будет опрометчивым указать, что существуют еще два неизученных фактора, которые могут участвовать в формировании характера и психических свойств. Один из этих факторов — это морфология мозга, которая, по всей вероятности, как мы уже указали, сильно отличается у разных людей; второй фактор относится к области биохимической индивидуальности и отличий в обмене.

Морфологические отличия мозга — нелегкая область исследования, ибо большая часть известных нам относительно немногочисленных фактов установлена только на трупном материале. Однако человеческая изобретательность очень велика и имеющиеся в нашем распоряжении средства (одно из них — это электроэнцефалография) настолько разнообразны, что трудно сейчас указать границы возможностей исследователя. Вероятность того, что морфологические различия в мозге, которые могут быть обнаружены, окажутся очень важными, представится еще большей, если обратиться к вопросу, который автор этой книги подверг рассмотрению в одной из своих ранних работ [2]: «Какие различия существуют между мозгом новорожденного ребенка и новорожденной крысы?» В морфологическом и метаболическом отношении мозг ребенка и мозг крысенка раз-

личны. И тот и другой еще ничем не заполнены, но «пустота» эта разного типа: из одного со временем разовьется сложный, способный к мышлению мозг человека, из другого — мозг крысы.

Коль скоро существуют видовые различия в морфологии и физиологии мозга новорожденных низших обезьян, горилл, шимпанзе и людей и коль скоро эти межвидовые различия имеют важнейшее значение в развитии интеллектуальных способностей, то, естественно, возникает вопрос о том, какое значение имеют внутривидовые отличия в морфологии и физиологии мозга? Не кажется ли вероятным, что и их значение также очень велико? В научных кругах обычно признают, что люди рождаются с очень различными интеллектуальными способностями. Различна также и морфология мозга при рождении, и вряд ли можно ожидать, чтобы между морфологией и функцией не было соответствия.

Исходя из ряда фактов, связанных с биохимической индивидуальностью, вряд ли также можно сомневаться в том, что независимо от морфологических отличий мозг отдельных индивидов, как и весь организм, с которым он тесно связан, имеет свой, с количественной стороны особый, тип обмена. Он питается кровью, которая не сходна у разных людей, участвует в различных типах выделения, отравляется особым, ему только свойственным способом различными агентами, в том числе и лекарственными веществами, и страдает от пищевой недостаточности, которая проявляется в нем в различной форме. В этой области также (помимо влияний, пережитых в детстве) можно искать причины возникновения тех или иных черт характера и психических свойств у взрослых людей. Кажется правдоподобным, что метаболическая индивидуальность вообще, а не обязательно та, которая связана специфически с обменом самого мозга, может дать ключ ко многим проблемам. Уже и сейчас известно, что специфические типы экскреции сочетаются с психической недостаточностью. Сюда относится не только фенилкетонурия, но и другие случаи [3]. Имеются также серьезные данные, свидетельствующие о том, что у шизофреников типы выделе-

ния мочи отличны от того, что принято считать нормой [4].

Однако прежде чем перейти к дальнейшему изложению, мы должны обратить внимание читателя на некоторые важные факты, установленные в отношении обмена мозга. Во-первых, мозг метаболически необычайно активен. Вес мозга взрослого человека составляет приблизительно 2% веса тела, но обмен мозга (если судить по потреблению кислорода) достигает 20—25% общего обмена. Это означает, что обмен в мозгу протекает примерно в 10 раз интенсивнее, чем в остальных тканях (включая и костную ткань). Во-вторых, этот обмен сохраняется и должен сохраняться на одном и том же уровне, пока осуществляется нормальная психическая функция. Что бы ни случилось с другими частями тела (при голодании, например), мозг сохраняет свой исходный вес, состав и, вероятно, свой активный обмен. При гипертиреозе, когда обмен в организме в целом повышается на 30—88%, обмен мозга остается нормальным [5]. При шизофрении обмен мозга, определяемый по общему потреблению кислорода, сохраняется нормальным, но это, конечно, не означает отсутствия расстройства. Измерения общего обмена дают суммарные результаты и ничего не говорят о деталях. При старческом слабоумии общий обмен мозга существенно снижается. При эфирном или пентоталовом наркозе обмен мозга понижается на 35—40%. При диабетической коме имеет место такое же понижение [6].

Едва ли можно отказаться от утверждения, что крайне интенсивный обмен мозга весьма важен для нормального состояния и для интеллектуальной активности организма и что только нормальное течение процессов обмена в мозгу может обеспечить нормальную умственную деятельность.

Рассмотрим факторы, относительно которых известно, что они оказывают влияние на психическое состояние, и попробуем выяснить, как эти факторы связаны с этиологией психических заболеваний и с обменом мозга. Психические заболевания вообще оставались загадкой на протяжении столетий. Попытки объяснить их возникновение влиянием демонических сил или



психогенных факторов не могли сорвать покров мистики, окутывавший их происхождение, и создать удовлетворительные условия для развития терапевтических или профилактических мероприятий.

К счастью, одна за другой были открыты физические и химические причины различных психических заболеваний. Выяснилось, например, что «сумасшедшие» шляпочники во Франции с их судорогами и подергиванием вовсе не притворщики, а также не жертва массовой истерии или неправильного воспитания. Все дело оказалось в хроническом отравлении нитратом ртути, который они используют в процессе обработки фетра. Метаболизм клеток мозга не может «противостоять» отравлению в большей степени, чем метаболизм любых других живых клеток. Когда яд проникает в ткань, он подавляет активность специфического катализатора и нормальные химические процессы в мозгу нарушаются.

Известно, что многие препараты — бромиды, морфий, кокаин, гашиш, мариджуана<sup>1</sup>, мескалин, скопаламин, диизопрропилфторфосфат, АКТГ, первитин, амитал натрия, лизергиновая кислота, резерпин и хлорпромазин — оказывают значительное влияние на психические процессы у тех людей, которые их принимают. Влияние этих препаратов различно, и мы здесь не можем его обсуждать. Достаточно сказать, что некоторые из указанных препаратов вызывают симптомы, напоминающие симптомы психических заболеваний, тогда как другие применяются для лечения последних. Не может быть сомнений в том, что многие из этих агентов действуют на ферментные системы и что их влияние на психические процессы является результатом тех изменений, которые они вызывают в обмене мозга.

Хох [7] подчеркивал необходимость получения более точных данных о действии препаратов, вызывающих психические расстройства, и сильно склонялся к точке зрения, развиваемой нами в гл. VIII. Он говорил [8], что «с психиатрической точки зрения мы не знаем, реагирует ли данный человек на определенный препарат все

---

<sup>1</sup> Мексиканское растение, применяемое в качестве наркотика. — *Прим. перев.*

время одинаково или различно в разные периоды; одинакова ли реакция у нормальных и ненормальных людей; могут ли такие препараты вызвать психические расстройства у нормальных людей или же они вызывают их только у людей, предрасположенных к такого рода заболеваниям». Ответ на его последний вопрос достаточно очевиден в свете фактов биохимической индивидуальности. Реакция одного человека на такие вещества может отличаться от реакций других людей в силу особенностей его организма. Это, однако, не делает его «ненормальным». Физиологически активное вещество, если только подобрать соответствующую дозу, будет, вероятно, действовать на всех людей (хотя и не всегда одинаково), и вряд ли можно серьезно сомневаться в том, что психическое расстройство определенного типа может быть вызвано таким способом почти у каждого индивида.

Отравления, возникающие эндогенно, например при уремии и эклампсии, также способны вызывать тяжелые психические симптомы.

Парезы, встречающиеся при некоторых типах психических заболеваний, вызываются агентами другого типа, а именно инфекцией. До тех пор пока не было доказано, что причиной психических расстройств такого типа является заражение сифилисом, их возникновение связывали с такими факторами, как тяжелая наследственность, алкоголизм, половые излишества, куренье, перегрев или переохлаждение организма, слабые нервы, чувство неуверенности, безнадежности и страха. Имеется несколько интересных особенностей, характерных для диффузного поражения мозга бледной спирохетой. Установлено, что из 200 человек, больных сифилисом, только 1 страдает от инфекции мозга. Это само по себе является доказательством биохимической индивидуальности в отношении устойчивости мозговых тканей к болезни. Интересно также, что симптомы парезов варьируют, в связи с чем они могут симулировать почти любой тип психического заболевания: 1) простое слабоумие, 2) манию величия, 3) простую депрессию, 4) маниакально-депрессивный психоз, 5) шизофрению, 6) психопатию и 7) психоневроз [9].

Обсуждая симптомы интеллектуальной недостаточности, связанной с парезами, Крейнс пишет [10]: «Эти симптомы возникают в результате повреждения коры и не зависят от типа этиологического агента».

Другие инфекционные болезни, такие, как пневмония, брюшной тиф и рожа, могут вызвать бред, часто связанный с высокой температурой. Повышение температуры (лихорадка) само по себе изменяет обмен мозга, ибо оно по-разному действует на различные ферментные системы. Кроме того, токсичные вещества, вырабатываемые инфекционными агентами, могут оказывать непосредственное действие на процессы обмена мозга.

Старческое слабоумие может служить другим примером психического заболевания, в котором играют роль известные изменения в физических и химических процессах, помимо возрастных изменений. Известно, что церебральный атеросклероз, обычно сопутствующий этой болезни, уменьшает приток крови в мозг и понижает общий обмен мозга [11]. Это само по себе уже достаточно для нарушения обмена, которое сопровождается нарушением умственной деятельности.

В одной из первых глав мы упоминали о больших врожденных различиях в размерах и форме кровеносных сосудов, несущих кровь от сердца к мозгу. Это может быть важным фактором в развитии старческого слабоумия, так как атеросклероз средней степени, захватывающий узкие артерии, может вызвать более острые явления, чем тяжелый атеросклероз, в тех случаях, когда просвет артерий относительно широк.

Психозы могут также возникать в результате нарушения функций и равновесия в эндокринной системе. Этому вопросу посвящен обзор Клегхорна [12], а рассмотрение более поздних данных имеется в статьях Хогленда [13], Лиддела [14], Сели [15], Джилди, Ронцони и Труфанта [16] и Меламеда [17]. Вероятно, наиболее поразительным и достоверным является недавно установленный факт: оказалось, что примерно у двух третей шизофреников наблюдается пониженная стресс-реакция и пониженная реакция на введение АКТГ.

При рассмотрении эндокринных типов мы пришли к выводу, что они бывают различны у разных людей и что гормональные активности у так называемых нормальных людей часто различаются в несколько раз. На этот факт обращается до сих пор очень мало внимания. В области психиатрии, где индивидуальные вариации заведомо велики у всех больных, это очень большое упущение, так как отдельные индивиды из-за анатомических и биохимических особенностей своей эндокринной системы могут быть восприимчивы к совершенно разным психогенным и другим агентам. Из этого логически вытекает, что нам необходимо интенсивно изучать различия между людьми, отбросив нашу старую веру в существование некой «нормы».

Психиатры с самых давних пор отмечали тесную связь между психическими заболеваниями и расстройствами половой функции. В этом отношении школа Фрейда частично права. В связи с этим особенно большое значение приобретают различия между нормальными людьми (эта область еще слишком мало исследована) в строении и размерах их половых желез, в выделении гормонов и т. д. и соответственно огромные различия в характере половой активности. Кинсей [18], определив в типичной группе взрослых мужчин наиболее часто встречающееся число эякуляций в неделю (мода), нашел затем следующие соотношения. Не менее чем у 2% исследуемых число недельных эякуляций было в 10 раз меньше моды и не менее чем у 3,2% — в 10 раз больше. У 17% индивидов оно было в 5 раз, а у 66,5% — в 2 раза больше моды. В свете обстоятельных работ Бича [19] становится все более ясным, что, хотя взаимоотношения между поведением людей и их гормональной конституцией часто очень сложны и, вероятно, подвержены влиянию многих «психогенных» факторов, все же индивидуальность в образовании половых гормонов (мы используем термин «половые гормоны» в самом широком смысле) и индивидуальность в физиологии пола составляют основу всех человеческих проблем, связанных с полом. Если психическое заболевание тесно связано с расстройством половой функции (а у нас имеются основания думать, что во многих

случаях это именно так), то исследование индивидуальных различий в физиологии и биохимии пола необходимо для понимания природы этого заболевания. Работы Каллмана показали, что сложный комплекс явлений, обуславливающий гомосексуализм, имеет генетические и физиологические основы [20]. Врожденные различия в физиологии пола, сами по себе далеко не простые, вероятно, играют очень важную роль в таких проблемах, как половое бессилие, холодность и половые извращения вообще. Насколько мы можем судить (повторяем, эти вопросы не изучались), такие различия могут иметь гораздо большее значение в определении половой жизни взрослого человека, чем впечатления, полученные им в детстве.

Прежде чем перейти к вопросу о том, каким образом индивидуальность в питании связывается с проблемой психических заболеваний, мы хотим отметить, как это уже было сделано другими, что средства, используемые для эффективной борьбы с серьезными психическими заболеваниями, — это физические и химические средства, т. е. агенты, способные, по-видимому, внести значительные изменения в обмен мозга. Так, например, обстоит дело при лечении метразолом, а также инсулиновым и электрическим шоком и при лоботомии. Поразителен тот факт, что такая болезнь, как шизофрения, которая считается психогенной болезнью, вообще не поддается психологическому лечению, тогда как применение сильнодействующих средств часто дает положительные результаты.

Мы подошли сейчас к наиболее важному моменту взаимосвязи психических заболеваний и биохимической индивидуальности, а именно к аспектам этой проблемы, связанным с питанием.

Прежде всего можно сказать, что голодание само по себе часто вызывает психоневрозы, если не психопатию. Это доказано как наблюдениями, так и непосредственным экспериментом [21]. Если наша концепция индивидуальности верна, то любой специфический голодный режим может дать совершенно различные результаты у разных людей. Это и имеет место в действительности. В опытах с частичным голоданием некоторые

индивиды реагировали на него значительно сильнее, чем другие, причем отмечались различные типы психоневротического поведения.

Наибольшее значение имеет, однако, тот хорошо известный факт, что недостаточность ниацина приводит к выраженным психозам, а введение его в диету вызывает немедленную ремиссию психопатических симптомов. Нет сомнения, что в этом случае в мозге из-за отсутствия незаменимого компонента нарушается деятельность какой-то ферментной системы и в связи с этим происходит нарушение процессов обмена. Любопытно, что при пеллагре психопатические симптомы проявляются у разных индивидов по-разному. Иногда они предшествуют типичным симптомам, иногда, наоборот, следуют за ними. Психопатические симптомы могут быть очень тяжелыми, а их исчезновение при введении ниацина очень быстрым. Следует указать, что в больших группах населения при очень сходной диете симптомы пеллагры появляются только у некоторых индивидов. Это свидетельствует о различии потребностей в данном витамине у разных индивидов и о различной уязвимости отдельных тканей одного и того же индивида.

Никотиновая кислота в дозе порядка нескольких сотен миллиграммов в сутки обладает фармакологическим действием, в частности расширяет кровеносные сосуды мозга. Никотинамид не вызывает такого эффекта, и поэтому фармакологическое действие никотиновой кислоты, вероятно, не ограничивается просто восполнением ее недостатка для ферментной системы. Тот факт, что сама никотиновая кислота в фармакологических дозах оказывает благоприятное действие в некоторых случаях психических заболеваний благодаря улучшению кровообращения мозга, не удивителен в свете данных, изложенных нами ранее. Совсем иначе обстоит дело при лечении пеллагры относительно небольшими дозами никотинамида; в этом последнем случае, без сомнения, доставляется необходимый субстрат для синтеза фермента и лечение заканчивается с устранением недостаточности.

Недостаток тиамина [22] вызывает у людей психоневрозы, включающие депрессию, раздражительность,

повышенную чувствительность к шуму и болевым стимулам и нарушение памяти. Существует вероятность, что более тяжелый синдром типа синдрома Вернике также может быть вызван недостатком тиамин. Во всех случаях заболевания психопатические симптомы устраняются или предотвращаются введением достаточных количеств тиамин. И здесь мы имеем наглядный пример того, как психическая болезнь может быть вызвана недостаточностью в питании и излечена введением адекватных количеств недостающего фактора питания.

Возвращаясь к нашей работе по алкоголизму, обратим внимание читателя на тот факт, что алкоголизм часто классифицируют как психическое заболевание. Он возникает у некоторых восприимчивых людей под действием химического агента — спирта, который при потреблении в больших количествах способствует развитию явлений пищевой недостаточности, ибо он вытесняет из диеты пищу, включающую минеральные соли, аминокислоты и витамины.

По-видимому, неудержимое стремление к алкоголю у некоторых людей представляет собой болезнь, связанную с какой-то пищевой недостаточностью. Я близко наблюдал некоторых людей (и следил также за многими другими), которые сначала пили без удержу, а затем, перейдя на более разумную диету, обогащенную некоторыми добавками, полностью отказались от своего стремления к спирту и сейчас ведут себя как люди, никогда не бывшие алкоголиками, — они пьют мало или совсем не пьют. Правда, мы не можем еще рекомендовать такое дополнение к пище, которое было бы эффективно для всех людей, но это не меняет того факта, что некоторые сумели соответствующим путем преодолеть свою склонность к спирту.

В свете учения о биохимической индивидуальности, представление о том, что считать значимым и что лишены значимости, должно быть соответственно изменено. Если бы одному из упомянутых выше бывших алкоголиков сказали, что его лечение, на которое потребовался ряд лет, не имеет статистической значимости, то это бы его, вероятно, позабавило. Другое дело, если бы подобные ремиссии симптомов происходили

иногда у алкоголиков спонтанно, без лечения или, скажем, в результате внушения; в этом случае можно было бы сомневаться в том, что добавки к диете дают какой-либо положительный результат, но ведь здесь имеет место другой случай. Если генетотрофный принцип верен, то первая рекомендованная добавка к диете, быть может, коренным образом изменит жизнь только одного алкоголика из десяти. И все же это будет очень значительным успехом, и лечение будет иметь большой смысл. Через несколько лет, возможно, будет предложена добавка к диете, которая окажется эффективной для вдвое большего числа людей. Результаты, если только они будут реальными, будут иметь значимость независимо от числа успешных случаев.

«Процентная» эффективность лечения алкоголиков путем введения в диету первоначально предложенных добавок неизвестна. Согласно нашим первым наблюдениям, которые *не были* результатом контролируемых экспериментов, у половины лечившихся алкоголиков эффект был в высшей степени благоприятным. Это были люди, горячо желавшие излечиться и к тому же имевшие достаточно хороший уход, так что можно было быть уверенным в том, что все рекомендации будут точно соблюдаться. В следующем опыте [23], контролировавшемся с помощью добавления к диете нейтральных веществ, эффективность добавок в процентном отношении оказалась не столь высокой, как показали наши прежние наблюдения; однако в опытах, проводившихся в течение года или более, была отмечена поразительная разница между лицами, получавшими добавки к диете, и лицами, которые получали вместо этих добавок нейтральные вещества. Число испытуемых было, однако, недостаточно велико для статистического анализа. Имелись также основания сомневаться в том, что добавки к диете действительно аккуратно принимались всеми теми, кому они были назначены.

Исходя из генетотрофной концепции, мы должны считать, что излечение хотя бы *одного* алкоголика уже представляет собой значимый результат и этот факт не может быть аннулирован двадцатью последующими неудачами. Не существует закона, по которому люди,



подвергающиеся одинаковому лечению, должны одинаково, так сказать «нормально», на него реагировать. То, что нормально для одного, может быть совсем ненормальным для другого.

Мы не преследуем цели разбирать здесь вопрос об алкоголизме и далее. Но мы имеем все основания считать (основываясь главным образом на опытах с животными), что пищевые добавки могут быть усовершенствованы настолько, чтобы их можно было более широко применять в борьбе с алкоголизмом. В высшей степени вероятно, что по мере усовершенствования этих добавок с их помощью можно будет излечивать все большее и большее число алкоголиков. Более того, у нас есть надежда, что в будущем мы научимся изучать индивидуальные особенности обмена отдельных алкоголиков и подбирать пищевые добавки с учетом этих особенностей.

Побочные данные, на которые мы не рассчитывали при наших исследованиях алкоголизма, оказали большую поддержку генетотрофной концепции. Наши пищевые добавки дали разнообразный благоприятный эффект. Сообщения об этом, кстати весьма определенные и подтвержденные, где это было возможно, медицинскими доказательствами, были для нас совершенно неожиданными и поступали без всяких просьб с нашей стороны. От тех, кто использовал такие добавки, мы получили сообщения о *поразительном* улучшении при следующих страданиях: бессонница, гипертония (один случай), наркомания, потливость ног, головокружение, запоры, головные боли и сенная лихорадка. Поскольку эти данные были получены без какого-либо внушения, они заслуживают внимания и хорошо согласуются с идеей, что многие недомогания имеют генетотрофное происхождение, и надлежащее обогащение диеты может принести людям неожиданное облегчение в самых различных случаях.

Мы уже раньше упоминали о благоприятном влиянии глутаминовой кислоты на интеллект лабораторных животных и умственно отсталых детей. Один выдающийся психиатр рассказал мне о том, что он вводил глутаминовую кислоту группе больных шизофренией. Вначале

результаты казались очень обнадеживающими — в течение первых 1—2 дней наблюдалось значительное улучшение состояния больных. Затем, однако, опыты были приостановлены, так как полученные результаты оказались нестойкими. Мне кажется, что эти данные в сочетании с уже упомянутыми сообщениями крайне убедительно свидетельствуют о том, что глутаминовая кислота может быть *одним из лимитирующих факторов питания* у некоторых людей с психическими заболеваниями, но что при этих заболеваниях имеются и другие лимитирующие факторы, природа которых еще должна быть установлена. Кратковременный благоприятный эффект — это как раз то, чего следует ожидать в подобных случаях.

Один из основных вопросов в генезисе психических болезней (особенно шизофрении) — это вопрос о том, имеют ли они генетическое происхождение. Изучение близнецов, проведенное Каллманом [20], показывает, что это, вероятно, так. Без сомнения, наследование предрасположения к этим заболеваниям осложнено, потому что здесь, вероятно, играет роль большое число факторов, каждый из которых наследуется отдельно и возможно противодействует один другому. Факты из области биохимической генетики и данные о биохимической индивидуальности неизбежно приводят нас к выводу, что каждый индивид должен отличаться по своей стресс-реакции и поэтому уязвимость психики должна варьировать от индивида к индивиду.

Если индивиды при рождении отличаются, например, по своему предрасположению к шизофрении, то в чем заключаются эти различия? Помимо морфологических различий мозга и эндокринных желез, возможно, имеются и различия в пищевых потребностях. Чтобы при всех жизненных потрясениях сохранить ненарушенным обмен мозга, одному человеку может потребоваться большее количество определенных компонентов пищи, чем другому. При отсутствии достаточного количества этих пищевых веществ обмен его мозга нарушается и в результате возникает психическое заболевание.

Необходимо выяснить, не будут ли пищевые добавки (сюда могут входить не только вещества, необходимость

которых для нормального питания доказана, но также и различные другие) предотвращать болезнь или оказывать терапевтический эффект при различных типах психических заболеваний. Нельзя, конечно, рассчитывать на то, что какой-нибудь единственный фактор питания, например тот или другой витамин, будет оказывать такое действие на многих людей, хотя бы внешние симптомы у них и были одинаковыми.

Открытие каждого нового витамина или витаминоподобного вещества (а их, вероятно, будет накапливаться все больше и больше) вызывает обычно большой энтузиазм. При этом не учитывается тот факт, что это лишь одно из многих звеньев цепи. Один витамин — это лишь один из факторов, лимитирующих данный процесс, а не единственный лимитирующий фактор.

Вулли и Шоу [24] недавно выдвинули интересную и заслуживающую внимания гипотезу, согласно которой шизофрения может быть связана с действием *серотонина* на мозг. Это недавно открытое гормоноподобное вещество может оказаться ключевым в развитии шизофрении.

Доказательства, на которых основывается гипотеза этих авторов, заключаются в том, что химически родственные соединения (антагонисты), такие, как диэтиламид лизергиновой кислоты, вызывают при введении здоровому человеку явления, в некоторых случаях очень напоминающие шизофрению.

Исходя из своей гипотезы, авторы утверждают, что серотонин или его производные, обладающие достаточно продолжительным действием, могут быть эффективны при лечении шизофрении. Если допустить, что эта интересная гипотеза правильна, то приложение генетотрофного принципа подскажет альтернативную меру. Индивиды, предрасположенные к шизофрении, быть может, страдают недостаточностью серотонина. Иными словами, это вещество не продуцируется у них (предполагается, что серотонин возникает эндогенно) в достаточных количествах. Почему? Потому что ферментные процессы частично блокированы, и человеку требуется необычно большое количество какого-то особого пищевого вещества для преодоления этого блока. Снабжение в изоби-

лии этим питательным веществом может привести к адекватному эндогенному синтезу серотонина. Таким образом, излечение человека от болезни будет достигнуто с помощью регулирования питания.

В гл. XIII мы привели общую схему, которую мы рекомендуем использовать для различных медицинских исследований. Та же схема приложима и в области психиатрии:

1. Выбрать болезнь, этиология которой неизвестна, например шизофрению.

2. Исследовать известные метаболические и морфологические особенности, которые могут быть связаны с болезнью или предрасположением к ней.

3. Попытаться коррелировать нарушения на основе генетотрофного принципа.

Этот подход к психическим заболеваниям включает приемы исследования, которыми постоянно пренебрегали из-за незнакомства с биохимической индивидуальностью и *недостаточно интенсивного изучения индивидуальных различий* между людьми — морфологических, физиологических и биохимических.

Мы полагаем, что наши высказывания не расходятся с мнением лучших современных психиатров Америки. Физические и химические основы психических расстройств в настоящее время выясняются все более полно. По современной оценке три пятых всех психических расстройств имеют в своей основе органические нарушения. Десять лет назад называли значительно меньшую цифру, а еще через десять лет эта цифра, несомненно, сильно возрастет [25].

С. Кобб, главный психиатр Массачусетского госпиталя, писал [26]: «Собственно говоря, вся болезнь в целом и каждый ее симптом являются одновременно и органическими, и функциональными». А. Д. Симмонс из Гарвардской школы общественного здравоохранения высказывался следующим образом: «Назрела необходимость в новом подходе к исследованию психических заболеваний... Увлекаясь теориями, основывающимися на психических и неясных внешних причинах, мы в большинстве случаев обращаемся ко вторичным, или непосредственным, причинам психических расстройств... Быть

может, в настоящее время мы тратим слишком много энергии, времени и денег на расчистку авгиевых конюшен мозга, вместо того чтобы с большей пользой употребить все это на изучение и устранение тех специфических биологических причин, которые лежат в основе психических заболеваний?»

С этим утверждением мы от всей души согласны.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Coughlan R., Life, June 25, 1951, p. 66.
2. Williams R. J., Free and Unequal, University of Texas Press, Austin., 1953, p. 40.
3. Cain L., Univ. Texas Publ., 5109, 198—205 (1951).
4. Young K. M., Jr., Berry H. K., Beerstecher E., Jr., Berry J. S., Univ. Texas Publ., 5109, 189—197 (1951).
5. Sokoloff L., Wechsler R. L., Balls K., Kety S., J. Clin. Invest., 29, 847 (1950).
6. S. S. Kety, «Cerebral Circulation and Metabolism», Biology of Mental Health and Disease, Paul B. Hoeber, Inc., New York, 1952, pp. 20—31.
7. Hoch P. H., «Experimental Induction of Psychoses», см. Biology of Mental Health and Disease, pp. 539—546.
8. Hoch P. H., см. Biology of Mental Health and Diseases, p. 539.
9. Kraines S. H., The Therapy of the Neuroses and Psychoses, Lea and Febiger, Philadelphia, 2nd ed., 1945, pp. 365—366.
10. Kraines S. H., The Therapy of the Neuroses and Psychoses, Lea and Febiger, Philadelphia, 2nd ed., 1945, p. 364.
11. Kety S. S., «Cerebral Circulation and Metabolism», см. Biology of Mental Health and Disease, pp. 29—30.
12. Cleg horn R. A., «Endocrine Influence on Personality and Behavior», см. Biology of Mental Health and Diseases, pp. 265—273.
13. Hoagland H., «Metabolic and Physiologic Disturbances in the Psychoses», см. Biology of Mental Health and Disease, pp. 434—449.
14. Liddell H. S., «Effect of Corticosteroids in Experimental Psychoneuroses», см. Biology of Mental Health and Disease, pp. 591—594.
15. Selye H., «Discussion» см. Biology of Mental Health and Disease, pp. 595—599.

16. Gildea E. F., Ronzoni E., Trufant S. A., «Results from the Use of ACTH and Cortisone in Psychoses», см. *Biology of Mental Health and Disease*, pp. 600—613.
17. Malamud W., «Discussion» см. *Biology of Mental Health and Disease*, p. 600—613.
18. Kinsey A. C., Pomeroy W. B., Martin C. E., *Sexual Behavior in the Human Male*, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1948.
19. Beach F. A., *Hormones and Behavior*, Paul B. Hoeber, Inc., New York and London, 1948.
20. Kallman F. J., *J. Nervous Mental Disease*, 115, 283—298 (1952).
21. Keys A., «Experimental Induction of Neuropsychoses by Starvation», см. *Biology of Mental Health and Disease*, pp. 515—525.
22. Wilder R. M., «Experimental Induction of Psychoneuroses through Restriction of Intake of Thiamine», см. *Biology of Mental Health and Disease*, pp. 531—538.
23. Trulson M. F., Fleming R., Stare F. J., *J. Am. Med. Assoc.*, 155, 114—119 (1954).
24. Woolley D. W., Shaw E., *Proc. Natl. Acad. Sci., U. S.*, 40, 228—231 (1954).
25. Bruetsch W. L., «Mental Disorders Arising from Organic Disease», см. *Biology of Mental Health and Disease*, p. 304.
26. Cobb S., *J. Aviation Med.*, 13, 249 (1942).
27. Simmons J. S., *Medicine of the Future Rhode Island, Med. J.*, 35, 361—367, 370, 404 (1952).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к русскому изданию . . . . .	5
<i>Глава I. Биологическая изменчивость. Ее значение в биологии и медицине</i> . . . . .	9
Литература . . . . .	16
<i>Глава II. Генетические основы биохимической индивидуальности</i> . . . . .	17
Литература . . . . .	29
<i>Глава III. Анатомическая изменчивость и ее значение</i> . . . . .	30
Пищеварительный тракт . . . . .	32
Сердце. Система кровообращения. Кровь . . . . .	42
Органы дыхания . . . . .	51
Мышцы . . . . .	53
Анатомия нервной системы . . . . .	59
Эндокринные железы . . . . .	64
Резюме . . . . .	64
Литература . . . . .	64
<i>Глава IV. Индивидуальность химического состава</i> . . . . .	66
Содержание воды в организме . . . . .	68
Группы крови. Белки крови . . . . .	68
Неорганические компоненты крови . . . . .	70
Различные органические компоненты крови . . . . .	73
Аминокислоты в крови . . . . .	76
Витамины в крови . . . . .	78
Интерпретация данных по пределам колебаний состава нормальной крови . . . . .	79
Состав слюны . . . . .	82
Состав желудочного сока . . . . .	84
Состав сока двенадцатиперстной кишки . . . . .	86
Состав молока . . . . .	86
Костная ткань . . . . .	87

Кожа . . . . .	89
Волосы . . . . .	90
Содержание кальция в пупочном канатике . . . . .	90
Различные наблюдения по изменчивости химического состава . . . . .	91
Литература . . . . .	91

<b>Глава V. Индивидуальные различия, затрагивающие ферментные системы . . . . .</b>	<b>96</b>
Щелочная фосфатаза крови . . . . .	96
Кислая фосфатаза крови . . . . .	97
Аргиназа крови . . . . .	98
Холинэстераза крови . . . . .	99
Сывороточная амилаза . . . . .	100
Каталаза плазмы . . . . .	101
Сывороточная фенолсульфатаза . . . . .	101
Сывороточная липаза . . . . .	102
Пептидазы эритроцитов человека . . . . .	102
Альдолаза крови . . . . .	102
Дегидропептидаза . . . . .	103
Конъюгаза витамина B <sub>c</sub> . . . . .	103
$\beta$ -Глюкуронидаза крови . . . . .	103
Ферменты пищеварительных соков . . . . .	104
Ферменты в тканях . . . . .	104
Активность аргиназы в коже . . . . .	104
Активность карбоангидразы аортальной стенки у человека . . . . .	105
Активность аденозинтрифосфатазы в сосудистой системе . . . . .	105
Ферменты, участвующие в использовании D-фенилаланина . . . . .	106
Обмен пирувата у разных линий крыс . . . . .	107
Резюме . . . . .	107
Литература . . . . .	108

<b>Глава VI. Эндокринные железы . . . . .</b>	<b>111</b>
Изменчивость, связанная со щитовидной железой . . . . .	112
Изменчивость, связанная с паращитовидными железами . . . . .	116
Изменчивость активности инсулина . . . . .	117
Изменчивость содержания эстрогенов . . . . .	121
Изменчивость содержания андрогенов . . . . .	123
Изменчивость выделения стероидов . . . . .	125



Индивидуальная изменчивость гипофиза . . . . .	127
Резюме . . . . .	132
Литература . . . . .	132
<b>Глава VII. Типы экскреции . . . . .</b>	<b>135</b>
Литература . . . . .	143
<b>Глава VIII. Реакция организма на фармакологические пре- параты . . . . .</b>	<b>146</b>
Резюме . . . . .	161
Литература . . . . .	162
<b>Глава IX. Разнообразные доказательства индивидуальности</b>	<b>165</b>
Основной обмен . . . . .	165
Типы роста . . . . .	167
Типы регуляции температуры . . . . .	168
Чувствительность к боли . . . . .	169
Действие недостатка кислорода . . . . .	171
Изменчивость, зависящая от кровяного давления, ско- рости кровотока и т. д. . . . .	174
Действие электричества . . . . .	176
Вкусовая чувствительность . . . . .	176
Паразиты, симбионты и т. д. . . . .	181
Опыты по трансплантации и т. д. . . . .	183
Литература . . . . .	183
<b>Глава X. Индивидуальность в питании . . . . .</b>	<b>187</b>
Калий . . . . .	187
Кальций . . . . .	189
Микроэлементы . . . . .	192
Аминокислоты . . . . .	195
Витамин А . . . . .	198
Витамин D . . . . .	203
Витамин С . . . . .	204
Витамины группы В . . . . .	207
Почему индивидуальны потребности в пище? . . . . .	218
Самостоятельный выбор пищи — средство удовлетворения индивидуальных потребностей . . . . .	221
Ограничение самостоятельного выбора пищи — новый метод определения пищевой недостаточности . . . . .	223
Литература . . . . .	226
<b>Глава XI. Генетотрофный принцип . . . . .</b>	<b>231</b>
Резюме . . . . .	244
Литература . . . . .	245

---

<i>Глава XII.</i> Идея биохимической индивидуальности в приложении к биологии . . . . .	247
<i>Глава XIII.</i> Идея биохимической индивидуальности в приложении к медицине . . . . .	255
Литература . . . . .	272
<i>Глава XIV.</i> Идея биохимической индивидуальности в приложении к психиатрии . . . . .	274
Литература . . . . .	290

*Р. Уильямс*  
БИОХИМИЧЕСКАЯ  
ИНДИВИДУАЛЬНОСТЬ

Редактор *М. Г. Дунина*  
Художник *А. П. Радищев*  
Технический редактор *Е. С. Потапенкова*

Сдано в производство 13/І 1960 г.  
Подписано к печати 16/ІІ 1960 г.  
Бумага  $84 \times 108^{1/32} = 4,6$  бум. л. 15,2 печ. л.  
Уч.-изд. л. 14,9. Изд. №. 4/4464  
Цена 12 р. 45 к. Зак. 1039.

\* \* \*

ИЗДАТЕЛЬСТВО  
ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ  
Москва, Ново-Алексеевская, 52

\* \* \*

Типография № 2 им. Евг. Соколовой  
УПП Ленсовнархоза.  
Ленинград, Измайловский пр., 29.