

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи.

В. Е. ВЫСОКОГОРСКИЙ

**БЕЛКОВАЯ КАРТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ
И БИОСИНТЕЗ АЛЬБУМИНА ПОСЛЕ
ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ**

(93 — биологическая химия)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

СВЕРДЛОВСК — 1967

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи.

В. Е. ВЫСОКОГОРСКИЙ

**БЕЛКОВАЯ КАРТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ
И БИОСИНТЕЗ АЛЬБУМИНА ПОСЛЕ
ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ**

(93 — биологическая химия)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

СВЕРДЛОВСК — 1967

Работа выполнена на кафедре биохимии Свердловского государственного медицинского института.

Научный руководитель — доктор биологических наук профессор А. М. ГЕНКИН.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Заслуженный деятель науки РСФСР доктор биологических наук профессор П. Ф. СОЛДАТЕНКОВ.

Кандидат медицинских наук доцент Ю. Н. ЕРЕМИН.

Ведущее предприятие (высшее учебное заведение, научно-исследовательское учреждение): отзыв дан Челябинским государственным медицинским институтом.

Автореферат разослан « 20 » января 1968 г.

Защита диссертации состоится 26 февраля 1968 г. на заседании Совета Свердловского государственного медицинского института. Адрес: ул. Репина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке медицинского института. Адрес: ул. Ермакова, 7.

Ученый секретарь Совета

Интерес к процессам восстановления структурных элементов и функций печени объясняется важным значением этого органа в жизнедеятельности организма, его участием в различных видах обмена веществ. В последние годы вопросы регенерации печени после удаления части ткани органа привлекают все большее внимание экспериментаторов и клиницистов, так как выяснилось, что частичная резекция печени не только стимулирует восстановление нормальной ткани, но и способствует обратному развитию ее циррогических изменений.

Регенерация характеризуется в первую очередь увеличением синтеза нуклеиновых кислот и внутриклеточного белка, поэтому биохимические исследования посвящены, в основном, изучению именно этих процессов. Однако в печени синтезируются не только собственные структурные белки органа, но образуются и белки плазмы крови (Madden, Whipple, 1940; Tarver, Reinhardt, 1947; Miller et al, 1951, 1954; Северина И. С., 1955 и другие). Этот же орган играет важную роль и в катаболизме (Gordon, 1957, 1962; Gitlin et al., 1958; Katz et al., 1961 и другие) и в депонировании (Hughes, 1958) альбумина и некоторых глобулинов сыворотки крови. Между тем, обмен белков плазмы в условиях регенерации печени изучен недостаточно.

В опытах *in vitro* Северина И. С. (1955), Quidotti, Clerici (1959), Braun et al., (1962), Погосова А. В. и др. (1964) обнаружили, что интенсивность синтеза сывороточного альбумина срезами регенерирующей печени достигает исходных значений и даже превышает их через 2—5 суток после частичной гепатэктомии животных. Между тем в исследованиях Chanutin et al., (1938), Martini (1955), De-Candia (1957), Alivisatos et al., (1960) отмечено длительное уменьшение концентрации альбумина сыворотки крови до 15—40 суток после частичной гепатэктомии крыс. Однако *in vivo* интенсивность синтеза альбумина сыворотки в поздние сроки после частичного удаления печени не изучена и не ясны причины длительного уменьшения концентрации этого белка в крови. Чтобы выяснить вопрос, не является ли длительная гипоальбуминемия результатом уменьшения функционирующей массы печени, мы сопоставили динамику изменений белковой картины сыворотки крови частично

гепатэктомированных крыс с увеличением веса регенерата. Как одну из возможных причин гипоальбуминемии, исследовали также интенсивность синтеза сывороточного альбумина в организме частично гепатэктомированных крыс. Для этого мы изучили содержание растворимых фракций белков печени, скорость восстановления после кровопускания белкового состава сыворотки крови и интенсивность включения метионина — S^{35} в белковые фракции сыворотки крови.

Для лечебных целей важны поиски различных лекарственных веществ, способных стимулировать процессы регенерации.

Исходя из представлений, что стимуляторы роста печени могут содержаться в самом органе, некоторые авторы используют для ускорения регенерации различные тканевые экстракты. По данным Туманишвили Г. Д. (1965) инъекции экстракта интактной печени, а по данным Blomquist (1957) и Fischer et al., (1964) инъекции экстракта регенерирующей печени способны стимулировать восстановление печени после частичной гепатэктомии.

Одним из перспективных путей терапии регенерации являются попытки вмешательства в процессы белкового и нуклеинового обмена. Для стимуляции восстановительных процессов все чаще применяются различные анаболические препараты, в том числе пентоксил. И. М. Солопаева (1965), И. М. Солопаева и Р. С. Риман (1966) сообщают, что при введении пентоксила возрастает митотическая активность в регенерирующей печени. Отмечено повышение содержания ДНК и РНК в печеночных клетках после инъекций пентоксила (Н. А. Минкина, 1958).

Важную роль в азотистом обмене играет глутаминовая кислота. Азот этой аминокислоты используется для преобразования кетокислот в соответствующие заменимые аминокислоты, для синтеза пуриновых оснований и других биологически важных соединений. Учитывая активное участие этой аминокислоты в обмене веществ, Б. Г. Гордон и Т. О. Корякина (1960), Л. Л. Брагинская и Л. И. Геллер (1965) и другие рекомендуют ее применение при различных токсических поражениях печени. Согласно данным А. М. Генкина и Н. А. Глотова (1966) инъекции глутамата натрия стимулируют окислительное фосфорилирование в митохондриях регенерирующей печени крыс.

Однако в литературе почти не освещен вопрос о влиянии указанных веществ на белковый состав сыворотки крови частично гепатэктомированных крыс. Учитывая это,

нам представлялось интересным исследовать также содержание белковых фракций сыворотки крови при воздействии на процессы регенерации печени отдельным введением глутамата натрия, пентоксила, экстрактов регенерирующей и интактной печени.

Эксперименты проведены на 268 взрослых белых крысах, весом 150—210 г. В сыворотке крови определяли общий уровень белка рефрактометрически, белковые фракции — методом электрофореза на бумаге. Нами использовался буферный раствор, рекомендуемый В. М. Красовым (1964) для электрофореза белков сыворотки животных. Процентное соотношение белковых фракций определяли методом элюирования с последующей фотометрией на ФЭК-М.

В качестве косвенных показателей изменений белкового состава сыворотки крови определяли по общепринятым методикам величину пробы Бурштейн и Самай и тимоловой пробы. Азот мочевины определяли несслеризацией после ее расщепления уреазой.

Экстракт растворимых белков печени, используемый для электрофореза, получали по способу, описанному С. Я. Капланским с сотр. (1956, 1957, 1958). Печень перфузировали, к навеске добавляли равный объем 0,14 М раствора хлористого натрия, и гомогенат замораживали жидким азотом. После повторного замораживания и оттаивания гомогенат центрифугировали, надосадочную жидкость обрабатывали эфиром и вновь центрифугировали. Полученный экстракт растворимых белков использовали для электрофореза на бумаге.

Для определения скорости включения метионина — S³⁵ белковые фракции сыворотки крови получали методом солевого осаждения.

У крыс удаляли две доли печени (левую и срединную) по методу Хиггинса и Андерсена. Кровопускание производили из хвостовой вены в объеме 2% от веса тела под эфирным наркозом. Животных оперировали и забивали всегда в одно и то же время.

Для инъекций экстракты регенерирующей и интактной печени получали по способу Г. Д. Туманишвили (1965).

В отличие от ряда авторов (Lamirande, Cantero, 1952, Martini, 1955, Alivisatos et al, 1960), описавших изменения белков сыворотки крови после частичной гепатэктомии в относительных процентах, мы выражали содержание белковых фракций в % концентрации, так как после операции наблюдались значительные изменения общего уровня белка.

Результаты экспериментов обработаны статистически. Прежде всего мы исследовали в различные сроки после частичной гепатэктомии белковый состав сыворотки крови в сопоставлении с увеличением веса регенерата печени крыс.

Нами обнаружено через 24 часа после частичного удаления печени значительное уменьшение концентрации альбумина, α_1 - и β -глобулинов сыворотки крови, содержание γ -глобулинов не изменялось (табл. 1). В течение первых суток после операции вес печени восстанавливается до 55% от вычисленного исходного веса печени (предполагается, что вес оставшихся после операции долей составляет 37% от веса всей печени Г. Д. Туманишвили, 1965).

Через 72 часа после частичной гепатэктомии восстанавливается до нормальных значений концентрация α_2 - и β -глобулинов. Увеличивается также концентрация α_1 -глобулинов, но в этот срок еще не достигает показателей интактных крыс. Концентрация сывороточного альбумина остается пониженной. Вес регенерата в течение трех суток восстанавливается уже до 86% от вычисленного исходного веса печени.

Не обнаружено какой-либо тенденции к увеличению концентрации альбумина и через 10 суток после частичной гепатэктомии. Содержание глобулиновых фракций в этот срок не отличается от показателей интактных крыс, но появляется дополнительная фракция, расположенная между α_2 - и β -глобулинами. Вследствие этого концентрация общего белка сыворотки увеличивается до исходных значений. Вес регенерата к 10 суткам после операции восстанавливается до 93% и статистически не отличается от вычисленного исходного веса печени.

Только через 20 суток после частичной гепатэктомии нами обнаружено восстановление концентрации сывороточного альбумина, содержание глобулиновых фракций в этот срок также соответствует показателям интактных крыс. Появление дополнительной фракции в этот период не наблюдалось. Вес регенерата к 20 суткам после операции восстанавливался до 105% от исходного веса печени.

Таким образом, значительное уменьшение концентрации альбумина в крови наблюдалось до 10-х суток после частичной гепатэктомии, когда концентрация общего белка сыворотки достигла нормальных значений и вес регенерата уже не отличался от вычисленного исходного веса печени.

Поскольку альбумин сыворотки играет важную физиологическую роль, то длительная гипоальбуминемия может

Таблица 1

БЕЛКОВАЯ КАРТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ КРЫС (НАРКОЗ ЭФИРНЫЙ)

	Интактные крысы	Срок регенерата в сутках				
		1	3	10	20	
Число животных	10	9	6	10	7	
Общий белок, г %	7,04 ± 0,16	5,04 ± 0,16 P < 0,001	6,00 ± 0,22 P < 0,01	6,71 ± 0,30 P > 0,05	6,55 ± 0,24 P > 0,05	
Альбумин, г %	3,11 ± 0,13	2,11 ± 0,16 P < 0,001	2,31 ± 0,09 P < 0,001	2,09 ± 0,14 P < 0,001	2,93 ± 0,16 P > 0,05	
Глобулины, г %	α ₁	0,98 ± 0,05 P < 0,001	0,64 ± 0,02 P < 0,01	0,76 ± 0,04 P < 0,01	1,12 ± 0,07 P > 0,05	0,82 ± 0,05 P < 0,05
	α ₂	0,70 ± 0,04	0,51 ± 0,03 P < 0,01	0,65 ± 0,04 P > 0,05	0,64 ± 0,05 P > 0,05	0,74 ± 0,03 P > 0,05
	α ₃	—	—	—	0,51 ± 0,06	—
	β	1,16 ± 0,10	0,75 ± 0,04 P < 0,01	1,25 ± 0,06 P > 0,05	1,21 ± 0,08 P > 0,05	0,92 ± 0,07 P > 0,05
	γ	1,07 ± 0,11	0,99 ± 0,08 P > 0,05	1,02 ± 0,11 P > 0,05	1,10 ± 0,06 P > 0,05	1,14 ± 0,15 P > 0,05
Коэффициент А/Г	0,82 ± 0,07	0,74 ± 0,08 P > 0,05	0,62 ± 0,01 P < 0,05	0,45 ± 0,04 P < 0,001	0,83 ± 0,08 P > 0,05	
Проба Бурштейн и Самой, ФЕ	3,2 ± 0,3	10,4 ± 1,9 P < 0,01	13,4 ± 2,9 P < 0,01	12,5 ± 3,0 P < 0,01	9,4 ± 1,0 P < 0,01	
Тимоловая проба, ед. ВСЕ	6 ± 0,5	11 ± 2,5 P > 0,05	10 ± 2,1 P > 0,05	13 ± 2,0 P < 0,01	—	
Гематокрит, об. %	42 ± 1	33 ± 3 P < 0,05	38 ± 3 P > 0,05	40 ± 1 P > 0,05	—	
% восстановления веса регенерата к исходному весу печени	—	55	86	93	105	

Значения P получены при сравнении с показателями интактных крыс.

вызвать нарушения вторичного характера. При понижении концентрации альбумина в крови может нарушаться транспорт жирных кислот, гормонов, витаминов, ионов и других метаболитов. Поэтому мы пытались нормализовать белковый состав крови частично гепатэктомированных крыс введением глутамата натрия, экстрактов нормальной и регенерирующей печени и пентоксила.

В наших исследованиях инъекции глутамата натрия, в дозе 1 мг на 1 г веса животного за 5 часов до забоя, вызывали в первые сутки после частичной гепатэктомии увеличение концентрации общего белка и альбумина сыворотки. Однако подобный эффект наблюдался как при введении глюкозы, так и после инъекции контрольным животным раствора хлорида натрия, эквивалентного по концентрации катиону раствора глутамата натрия. При курсовом применении глутамата натрия нами обнаружен меньший вес регенерата печени и селезенки через 10 суток после операции. Однако отличий в белковом составе сыворотки крови у подопытных и у контрольных животных через 3, 10 и 20 суток после операции не наблюдалось (табл. 2).

Внутрибрюшинное введение в течение 3 суток экстракта регенерирующей печени в суточной дозе 0,3 мл ускорило восстановление веса печени. Однако белковая картина сыворотки крови у этой группы животных оставалась без изменений несмотря на больший вес регенерата в сравнении с контрольными животными. После инъекций экстракта нормальной печени в такой же дозе мы не наблюдали существенных изменений веса регенерата, но при введении этого экстракта отмечалась несколько меньшая концентрация сывороточного альбумина и в соответствии с этим — понижение А/Г — коэффициента (табл. 3).

Подкожные инъекции пентоксила в течение 3 суток в дозе 40 мг на 1 кг веса животного два раза в сутки не вызвали существенных изменений веса регенерата печени и нормализации белкового состава сыворотки крови частично гепатэктомированных крыс.

Следовательно, при курсовом применении всех изучаемых нами веществ не обнаружено ускорения нормализации белкового состава сыворотки крови частично гепатэктомированных крыс. Нами не обнаружено изменений концентрации сывороточного альбумина ни при уменьшении веса печени после введения глутамата натрия, ни при увеличении регенерата печени после инъекций экстракта регенерирующей печени. Отмеченное нами отсутствие нормализации белкового состава сыворотки крови при использовании раз-

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ И ВЕСА РЕГЕНЕРАТА ПЕЧЕНИ В
РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТЭКТОМИИ КРЫС ПРИ КУРСОВОМ
ПРИМЕНЕНИИ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ ($M \pm m$)

Срок регенерации	n	Общий белок (z%)	Альбу- мин (z%)	Г л о б у л и н ы (z%)					Вес регенерата печени (z)
				α_1	α_2	α_3	β	γ	
<u>3-и сутки</u>									
контрольные	9	5,86 ± 0,15	2,24 ± 0,11	0,64 ± 0,03	0,67 ± 0,04	—	1,27 ± 0,05	0,97 ± 0,09	—
6 подопытные	10	5,91 ± 0,21	2,29 ± 0,09	0,79 ± 0,07	0,65 ± 0,03	—	1,24 ± 0,07	0,90 ± 0,07	—
<u>10-е сутки</u>									
контрольные	10	6,71 ± 0,30	2,09 ± 0,14	1,12 ± 0,07	0,64 ± 0,05	0,54 ± 0,06	1,21 ± 0,08	1,10 ± 0,06	6,09 ± 0,267
подопытные	7	6,71 ± 0,14	2,08 ± 0,16	1,07 ± 0,05	0,67 ± 0,06	0,51 ± 0,07	1,21 ± 0,04	1,16 ± 0,08	5,09 ± 0,330 P < 0,05
<u>20-е сутки</u>									
контрольные	7	6,55 ± 0,24	2,93 ± 0,16	0,82 ± 0,05	0,74 ± 0,03	—	0,92 ± 0,07	1,14 ± 0,15	6,58 ± 0,313
подопытные	9	6,58 ± 0,20	3,08 ± 0,08	0,79 ± 0,04	0,68 ± 0,03	—	1,02 ± 0,07	1,01 ± 0,08	6,65 ± 0,370 P > 0,05

n — число животных

личных стимуляторов роста печени совпадает с данными Emmrich, Peitzold, (1953), Martini (1955) о том, что содержание альбумина сыворотки крови не увеличивается при улучшении состояния печени с помощью липотропных веществ.

Такое длительное уменьшение концентрации сывороточного альбумина после частичной гепатэктомии может быть обусловлено, вероятно, следующими причинами:

1. Понижением интенсивности синтеза сывороточного альбумина в регенерирующей печени.
2. Нарушением перераспределения белка сыворотки между внутри- и внесосудистыми пространствами.
3. Повышенным катаболизмом альбумина.
4. Изменением электрофоретической подвижности белковых фракций сыворотки крови.

Уменьшение интенсивности синтеза сывороточного альбумина можно предположить в первые сутки после операции, когда наблюдается ускоренный синтез структурных белков печени, то есть компенсаторно может уменьшиться интенсивность синтеза сывороточного белка в печени при увеличенном синтезе ее собственных белков. Такое «переключение» синтеза согласуется с представлением о существовании в печени двух функционально различных типов рибосом, обеспечивающих синтез внутриклеточного и экскреторного белка (Campbell et al., 1965, 1966). Кроме того, в первые сутки после операции изменена ультраструктура клеток регенерирующей печени (Bartok et al., 1965, Jordan, 1965). Экспериментальные данные, полученные *in vitro* (Северина И. С., 1955; Braun et al., 1962) и *in vivo* (Burke, 1963), действительно свидетельствуют об уменьшении интенсивности синтеза сывороточного альбумина через 24 часа после частичной гепатэктомии.

Однако согласно нашим данным процент восстановления веса регенерата печени к 3 суткам после операции достигает 86, а к 10 суткам — 93% и статистически не отличается от вычисленного исходного веса печени. Если прирост регенерата в течение первых трех суток составляет 50% от исходного веса печени, то в течение последующих 7 суток (с 4-х по 10-е) он равен только 7%. Поэтому мало вероятно «переключение» синтеза белка в более поздние сроки регенерации на собственные нужды печени. После третьих суток нормализуется ультраструктура клеток регенерирующей печени (Jordan, 1964). Отмечена (Moule, Delhumeau, 1964) одинаковая скорость включения C^{14} протевой кислоты в РНК как свободных рибосом, обеспечивающих,

вероятно, синтез внутриклеточного белка, так и связанных рибосом, синтезирующих сывороточный белок.

Северина И. С. (1955) обнаружила с помощью иммунохимического метода увеличение интенсивности синтеза альбумина сыворотки срезами регенерирующей печени уже через 2—5 суток после операции. Quidotti, Clerici (1959), Graup et al., (1962), Погосова А. В. и др. (1964) в опытах *in vitro* также наблюдали при инкубации срезов печени с набором аминокислот одинаковую и даже несколько большую скорость включения различных радиоизотопов аминокислот в сывороточный альбумин через 72 часа после частичной гепатэктомии крыс в сравнении со срезами печени здоровых животных.

Между тем в литературе нами не обнаружено исследований интенсивности синтеза сывороточного альбумина в печени целостного организма в поздние сроки регенерации этого органа. Так как концентрация альбумина в крови понижена в продолжении длительного срока, то мы сочли обоснованным изучить, как одну из возможных причин этого явления, интенсивность синтеза данной фракции белков сыворотки через 10 суток после частичной гепатэктомии, когда вес регенерата уже статистически не отличается от исходного веса печени.

Исходя из представления о взаимосвязи растворимых белков печени и сывороточных белков (Капланский С. Я. и др., 1956, 1957, 1958), мы сопоставили белковую картину сыворотки крови и печени частично гепатэктомированных крыс. При количественных изменениях белковых фракций сыворотки крови нами не обнаружено соответствующих сдвигов в растворимых фракциях белков печени (табл. 4). Отсутствие уменьшения содержания в печени фракции, соответствующей по подвижности сывороточному альбумину, при низкой концентрации этой фракции в крови через 10 суток после частичной гепатэктомии вызвало у нас сомнение в нарушении интенсивности синтеза сывороточного альбумина в этот период регенерации. Для уточнения этого вопроса были проведены дополнительные эксперименты.

В следующей серии опытов мы сравнили способность организма частично гепатэктомированных крыс и интактных животных к восстановлению белкового состава сыворотки крови после кровопускания в объеме 2% от веса тела. Наблюдались различные изменения только глобулиновых фракций, концентрация альбумина сыворотки как у частично гепатэктомированных, так и у интактных крыс через 48 часов после кровопускания приближалась к исходному

ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКИ КРОВИ У
ИНТАКТНЫХ, ЛОЖНО ОПЕРИРОВАННЫХ И ЧАСТИЧНО
ГЕПАТЭКТОМИРОВАННЫХ КРЫС ($M \pm m$)

Группы животных	n	Концентрация общего белка экстракта печени (г%)	Фракции растворимых белков печени (%)				
			I	II	III	IV	V
Интakтные	9	2,88 ± 0,12	3,6 ± 0,23	6,4 ± 0,36	37,6 ± 1,99	29,0 ± 0,95	23,4 ± 1,11
Ложно оперированные	8	2,88 ± 0,16	3,6 ± 0,26	6,4 ± 0,31	35,4 ± 2,22	30,3 ± 1,26	24,1 ± 1,34
Частично гепатэктомированные	8	3,13 ± 0,16 P > 0,05	3,0 ± 0,25 P > 0,05	7,0 ± 0,54 P > 0,05	37,4 ± 1,46 P > 0,05	27,8 ± 0,66 P > 0,05	24,8 ± 1,04 P > 0,05

	n	Общий белок сыво- ротки (г%)	Альбумин сыворотки (г%)	Глобулины сыворотки крови (г%)			
				α_1	α_2	β	γ
Интakтные	9	6,72 ± 0,17	2,97 ± 0,18	0,91 ± 0,04	0,66 ± 0,04	1,15 ± 0,09	1,03 ± 0,09
Ложно оперированные	8	6,55 ± 0,14 P > 0,05	2,72 ± 0,11 P > 0,05	0,96 ± 0,06 P > 0,05	0,78 ± 0,06 P > 0,05	1,18 ± 0,05 P > 0,05	0,91 ± 0,04 P > 0,05
Частично гепатэктомированные	8	6,15 ± 0,19 P > 0,05	2,06 ± 0,18 P < 0,05	1,00 ± 0,09 P > 0,05	0,93 ± 0,05 P > 0,05	1,18 ± 0,06 P > 0,05	0,97 ± 0,09 P > 0,05

Значения P получены при сравнении ложно оперированных крыс с интактными,
а частично гепатэктомированных с ложно оперированными животными.

уровню, и процент восстановления в обеих группах был одинаков — 15%.

Если предположить, что в первые сутки после кровопускания белковый состав сыворотки крови восстанавливается путем выхода в кровеносное русло внесосудистого белка, то полученные нами результаты будут указывать на восстановление белкового депо через 8—10 суток после частичной гепатэктомии. В этом случае низкая концентрация альбумина в крови не будет свидетельствовать о нарушении синтеза белка в печени.

Другой путь восстановления белкового состава сыворотки крови после кровопускания — это ускоренное новообразование сывороточного белка. Тогда одинаковая скорость восстановления исходной концентрации альбумина крови у подопытных и у контрольных крыс будет характеризовать способность регенерирующей печени к усиленному синтезу этого белка. Таким образом, опыты с кровопусканием также не указывают на нарушение синтеза сывороточного альбумина в регенерирующей печени через 8—10 суток после частичной гепатэктомии.

Для более точного суждения об интенсивности синтеза альбумина в регенерирующей печени через 10 суток после операции нами проведены опыты с включением радиоизотопа аминокислоты в белки сыворотки. При внутрибрюшинном введении крысам метионина — S^{35} за 2,4 и 24 часа до забоя не обнаружено существенных различий в скорости включения меченой аминокислоты в сывороточный альбумин интактных и частично гепатэктомированных животных (табл. 5).

Таблица 5

СКОРОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ МЕТИОНИНА — S^{35} В БЕЛКОВЫЕ
ФРАКЦИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ (ИНЪЕКЦИЯ
МЕТИОНИНА — S^{35} ЗА 2 ЧАСА ДО ЗАБОЯ В ДОЗЕ
10000 имп/мин. НА 1 г ВЕСА, $M \pm m$)

	n	имп/мин	
		альбумин	глобулины
Интактные крысы	9	$106 \pm 9,3$	$76 \pm 6,3$
Частично гепатэктомированные крысы	8	$109 \pm 10,3$ $P > 0,05$	$71 \pm 14,2$ $P > 0,05$

Полученные результаты позволяют нам предположить, что длительное понижение концентрации альбумина сыворотки крови (через 10 суток после частичной гепатэктомии)

обусловлено не уменьшением интенсивности синтеза этого белка в регенерирующей печени, а другими причинами. Интересно, что концентрация фибриногена, который также полностью синтезируется печенью, восстанавливается уже на 2—3 день после частичной гепатэктомии (С. И. Банайтис, 1930).

Как указывалось выше, одной из причин нарушения белкового состава сыворотки крови может являться перераспределение белка между внутри- и внесосудистым пространствами. При нарушении капиллярной проницаемости увеличивается переход белка из кровеносного русла в тканевую жидкость и полости тела. Выходит из сосудов относительно больше альбумина, чем глобулиновых фракций, поэтому развитие трансудации и экссудации при различных патологических состояниях сопровождается гипоальбуминемией.

В литературе нами не обнаружено экспериментальных данных, доказывающих или отрицающих именно этот механизм длительного понижения концентрации альбумина сыворотки после частичной гепатэктомии. Между тем, предполагается (Ю. Н. Кремер, 1965), что при белковом голодании потери альбумина во внесосудистом пространстве могут компенсироваться за счет альбумина внутрисосудистого пространства. Аналогично этому можно допустить, что после частичной гепатэктомии прежде всего восстанавливается альбумин внесосудистого пространства, а затем уже сосудистого русла. Тем более, что нами обнаружено нормальное содержание альбумина в регенерирующей печени, а опыты с кровопусканием свидетельствуют в некоторой степени о наличии белкового внесосудистого резерва через 10 суток после частичной гепатэктомии.

Не исключено также, что длительное уменьшение альбумина сыворотки крови после частичной гепатэктомии при увеличенном содержании α -глобулинов является результатом « $\alpha\beta$ -глобулинизации». Согласно представлениям Г. В. Троицкого с сотр. (1956, 1961) трансформация альбуминовой фракции в α -глобулиновую может наблюдаться при различных патологических процессах, сопровождающихся повышенным выделением в кровь продуктов обмена и тканевого распада. Комплексообразование белков сыворотки с различными метаболитами может вызвать конформационные превращения белковой макромолекулы и изменение электрофоретической подвижности.

Бурный рост печени сопровождается увеличенным транспортом кровью разнообразных веществ. Поэтому

возможно, что нарушения белкового спектра после частичной гепатэктомии могут быть вызваны изменением электрофоретической подвижности альбуминовой фракции в результате повышенного комплексообразования с продуктами обмена. Однако нужно отметить, что имеется и несколько иная трактовка увеличения α -глобулинов после частичной гепатэктомии. Как указывалось выше, увеличение концентрации этой фракции происходит в основном за счет появления дополнительной фракции (α_3). С помощью иммуноэлектрофореза после частичной гепатэктомии животных также обнаружена (Boffa et al., 1964; А. В. Афанасьева, 1967) дополнительная α -глобулиновая фракция. Г. И. Абелев (1965) предполагает, что появление этой фракции в сыворотке животных может быть обусловлено возобновлением продукции эмбрионального белка, то есть дерепрессия системы синтеза, характерной для печени эмбриона, но не активной в печени взрослых животных.

Наконец, одной из возможных причин длительной гипоальбуминемии может явиться увеличенный катаболизм альбумина после частичной гепатэктомии. Ряд авторов (Д. Аллисон, 1952; Ю. Н. Кремер, 1965) отмечают, что содержание сывороточного альбумина тесно коррелирует с изменениями белковых резервов организма, и гипоальбуминемия служит одним из наиболее характерных биохимических показателей белковой недостаточности при истощающих заболеваниях. В первые сутки после частичной гепатэктомии рост печени, вероятно, обеспечивается главным образом из эндогенных ресурсов, то есть за счет распада белка тканей, в том числе белка плазмы. После третьих суток, когда вес регенерата приближается к восстановлению, начинают, видимо, выполняться использованные ранее резервы белков тканей.

Пластическим материалом для этого процесса могут также служить аминокислоты альбумина, катаболизм которого в этом случае должен быть ускорен, а содержание его в крови тогда увеличится с восстановлением белковых запасов организма.

Повышенный распад тканевых белков организма в начальные сроки регенерации подтверждают данные об увеличении концентрации аминокислот в крови и моче. Нами было обнаружено увеличенное выделение аминокислот с мочой после частичной гепатэктомии крыс (до операции $2,5 \pm 0,09$ мг; через 24 часа после частичного удаления печени — $4,3 \pm 0,49$ мг $P < 0,01$, через 72 часа — $4,0 \pm 0,76$ мг $P > 0,05$). Однако период полураспада альбумина

в первые сутки после частичного удаления печени по данным Gitlin et al., (1958) и Kalz et al., (1961) не уменьшается, а наоборот — увеличивается. Авторы объясняют этот эффект печеночной локализацией катаболизма альбумина. В этом случае трудно объяснить такое резкое уменьшение концентрации альбумина (на 30%) в течение первых суток. Учтывая, что в норме период полураспада альбумина равен 5 дням (Niklas, 1952), при полном прекращении синтеза альбумина его концентрация в крови может уменьшиться в течение первых суток только на 10%. Литературных данных о скорости распада этого белка в более поздние сроки регенерации, когда вес печени близок к восстановлению, нами не обнаружено. Возможно, что скорость катаболизма альбумина в поздние сроки регенерации увеличена.

Таким образом, результаты наших исследований позволяют предположить, что длительное уменьшение концентрации сывороточного альбумина после частичной гепатэктомии обусловлено, вероятно, не изменением интенсивности синтеза этого белка, а другими, еще не выясненными причинами. Можно допустить, что продолжительная гипоальбуминемия вызвана восполнением ранее использованных резервов белка внесосудистого пространства, изменением электрофоретической подвижности белковых фракций, увеличенным катаболизмом альбумина после частичной гепатэктомии или сочетанием этих факторов. Экспериментальных данных, подтверждающих или отрицающих участие этих факторов в развитии гипоальбуминемии после частичного удаления печени, в литературе мы не встретили, и необходимо дополнительное изучение этих вопросов.

Если учесть, что длительная гипоальбуминемия после частичной гепатэктомии, вероятно, обусловлена не изменением интенсивности синтеза альбумина, а другими факторами, тогда в известной мере становится понятным отсутствие увеличения концентрации альбумина в крови при использовании веществ, предназначенных для стимуляции биосинтеза белка в регенерирующей печени.

В клинической практике, где часто отсутствует возможность выяснения причины гипоальбуминемии, многие врачи при обнаружении низкого уровня альбумина в крови делают вывод о нарушении его синтеза в печени. Однако экспериментальные данные (Г. В. Троицкий с сотр., 1956, 1961; С. Я. Капланский, 1962, 1965 и другие) свидетельствуют о необходимости учета и других причин, вызывающих понижение концентрации белка сыворотки. С. Я. Кап-

ланский (1965), подчеркивая роль разнообразных факторов в патогенезе гипоальбуминемии, писал о нарушениях синтеза альбумина в печени: «...до сих пор нет бесспорных доказательств того, что этот синтез нарушается, если нет непосредственного поражения паренхимы печени». Наши результаты еще раз подчеркивают важность учета различных причин гипоальбуминемии.

ВЫВОДЫ

1. В первые сутки после частичной гепатэктомии крыс значительно уменьшается концентрация альбумина, α_1 -, α_2 - и β -глобулинов сыворотки крови. Если концентрация глобулиновых фракций восстанавливается в начальные сроки регенерации печени, то концентрация сывороточного альбумина значительно понижена до 10-х суток и восстанавливается только к 20 суткам после частичной гепатэктомии.

2. Во все изучаемые сроки после частичного удаления печени наблюдалось увеличение показателя пробы Бурштейн и Самай. Тимоловая проба и азот мочевины статистически достоверно увеличены на 10-е сутки после операции.

3. При курсовом применении глутамата натрия (суточная доза 1 мг на 1 г веса животного), экстрактов регенерирующей и интактной печени крыс (доза — 0,3 мл) и пентоксила (доза — 80 мг на 1 кг) не отмечено ускорения нормализации белкового состава сыворотки крови частично гепатэктомированных крыс.

4. Изменений концентрации сывороточного альбумина не наблюдалось, несмотря на больший вес регенерата печени при введении экстракта регенерирующей печени и на уменьшение веса этого органа при введении глутамата натрия.

5. Установлено, что содержание растворимых фракций белков регенерирующей печени через 10 суток после операции соответствует показателям белкового спектра печени интактных и ложно оперированных крыс. При значительном уменьшении концентрации альбумина в крови изменений соответствующей фракции в печени не обнаружено.

6. Выявлена одинаковая скорость восстановления исходной концентрации сывороточного альбумина после кровопускания у частично гепатэктомированных и интактных крыс.

7. Не обнаружено различий в скорости включения метионина — S^{35} в сывороточный альбумин частично гепатэктомированных и интактных крыс.

8. Анализ литературных данных и результатов, полученных в настоящей работе, позволяет предположить, что длительное уменьшение концентрации сывороточного альбумина после частичной гепатэктомии, вероятно, обусловлено не изменением интенсивности синтеза этого белка в регенерирующей печени, а другими, еще не изученными причинами. Учитывая это, становится понятным отсутствие увеличения концентрации альбумина сыворотки крови при использовании веществ, предназначенных для стимуляции биосинтеза белка в печени.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние глутаминовой кислоты и глюкозы на химический состав и белково-синтетическую функцию регенерирующей печени. Первая конференция биохимиков республик Средней Азии и Казахстана, Алма-Ата, 1966. (Соавторы Генкин А. М., Каминский Э. Т.).
2. Взаимосвязь белков сыворотки крови с химическим составом регенерирующей печени. Материалы XXIX годичной научной сессии Свердловского медицинского института, Свердловск, 1966. (Соавтор Каминский Э. Т.).
3. Белки крови у крыс после частичной гепатэктомии и при введении в этих условиях глутамата натрия и некоторых других веществ. Биологическое действие глутаминовой кислоты на организм в эксперименте и клинике. Свердловск, 1966.
4. Влияние глутамата натрия на рост регенерата печени и вес селезенки. Там же.
5. Об интенсивности синтеза сывороточного альбумина в регенерирующей печени. Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского института. Свердловск, 1967.
6. К вопросу об интенсивности синтеза сывороточного альбумина в регенерирующей печени. Укр. биохим. ж. (Соавтор Генкин А. М. (в печати)).