

УДК 612.111.612.711.8.221

Н. О. Троїцька

ОЦІНКА РОЛІ ІННЕРВАЦІЇ ПЕЧІНКИ І СЕЛЕЗІНКИ В РЕГУЛЯЦІЇ РІВНЯ БІЛКІВ ПЛАЗМИ КРОВІ З ДОПОМОГОЮ МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ПРОЦЕСІВ РЕГЕНЕРАЦІЇ

Значення печінки і селезінки як місць синтезу білків плазми добре відоме. Менш вивчена роль нервових впливів, виявити які не завжди вдається в зв'язку з наявністю гомеостазу [1, 6, 8, 19].

Ми вивчали регуляторні механізми, що забезпечують гомеостаз білків крові за нормальних умов та при крововтраті — порушенні рівноваги метаболічних процесів.

Правильність біологічних процесів у ряді випадків може бути виражена в формі того чи іншого математичного закону, що відбиває взаємозв'язок між регуляторами та регульованими процесами. Регенерація крові після крововтрати описується експоненціальним законом або дробно-лінійною функцією [9, 15]. Застосування першого можливе тільки в тому випадку, коли визнати, що регенерація крові здійснюється в два етапи, тоді як дробно-лінійна функція відповідає всім етапам регенерації, в зв'язку з чим вона й була нами використана для виявлення регуляторних впливів на процес регенерації крові [14].

Методика досліджень

Досліди проведені на 40 кроликах вагою від 2,5 до 4,0 кг, які входили до складу чотирьох груп. І група — контрольна, у цих тварин досліджували кров у вихідному стані, після лапоротомії та крововтрати. Три дослідні групи включали тварин, які перенесли крововтрату після будь-якого втручання (часткова денервація печінки, денервація селезінки або спленектомія).

Денервацію здійснювали під ефірним наркозом. Після лапоротомії провадили препарування і перерізання всіх видимих нервових стовбурів, що спрямовані до печінки і селезінки, зняття адвентації та змашування стінок судин 10% розчином фенолу [4]. Згодом у цих же тварин здійснювали крововтрату в розмірі 40% від загальної кількості крові в організмі, прийнятої за 1/16 ваги тіла, із заміщенням півтораразовим розчином Рінгера — Локка. Кров для аналізу брали з вушної вени до і в різні строки після операції. Концентрацію гемоглобіну і кількість еритроцитів вимірювали в еритрометрі, концентрацію загального білка — в рефрактометрі, а окремих фракцій — методом електрофорезу на папері.

Результати досліджень піддавали статистичній обробці різницеvim методом і математичному аналізу з допомогою дробно-лінійного закону (ДЛЗ), який може бути виражений двома рівняннями:

$$C = \frac{C_1 + C_\infty \varphi t}{1 + \varphi t} \dots \dots (1);$$

$$\frac{t}{\Delta C} = A + Bt \dots \dots (2),$$

де C — концентрація білка в даний момент, C_1 — концентрація білка одразу після крововтрати, C_∞ — гранична концентрація білка, ΔC — приріст концентрації, φ — константа, що виражає відношення інтенсивності синтезу і розпаду білків.

$$A = \frac{1}{C_1^1 \varphi}; \quad B = \frac{1}{C_\infty^1}; \quad C_\infty^1 = C_\infty - C_1.$$

Рівняння (2) є робочою формою, що дозволяє побудувати графіки, де на осі ординат відкладений час регенерації до приросту концентрації білка $\frac{t}{\Delta C}$, а на осі абсцис час t .

Якщо експериментальні точки при побудованні графічних кривих за рівнянням (2) розташовані по прямій лінії, то в основі закономірності лежить ДЛЗ. При порушенні процесів регуляції спостерігається розкид експериментальних точок.

Результати досліджень

I серія — роль іннервації печінки. Денергація печінки у кроликів призводила до зниження концентрації загального білка плазми, переважно за рахунок альбуміну; зміни фракцій глобулінів, гемоглобіну і еритроцитів неістотні (табл. 1).

Таблиця 1

Зміна складу крові після денервації печінки і крововтрати
(ΔM середня різниця з 10 дослідів за 20 днів спостереження, в % до вихідної)

Білки крові	Досліди з денервацією		Денервація+крововтрата	
	$\Delta M \pm m$	$\geq p$	$\Delta M \pm m$	$\geq p$
Згальний білок	$-12,7 \pm 2,8$	0,01	$-19,3 \pm 7,1$	0,05
Альбумін	$-18,7 \pm 3,0$	0,001	$-10,2 \pm 1,2$	0,001
Глобуліни	$-4,9 \pm 5,2$	0,5	—	—
α_1	—	—	$-5,5 \pm 1,7$	0,02
α_2	—	—	$+3,0 \pm 5,4$	0,5
β_1	—	—	$+9,1 \pm 21,0$	0,5
β_2	—	—	$-6,5 \pm 5,0$	0,5
γ	—	—	$+22,0 \pm 5,0$	0,01
Гемоглобін	$-2,9 \pm 2,6$	0,2	$-13,6 \pm 3,4$	0,001
Еритроцити	$-1,9 \pm 1,6$	0,2	$-10,2 \pm 1,6$	0,001

Крім того, можна відзначити, що після денервації печінки розкид коливань у концентрації білків крові протягом доби значно більший, ніж у інтактних тварин. Обидва відзначені факти можуть свідчити про розлад координованої діяльності регуляторних механізмів. Можна гадати, що після денервації печінки порушується рівновага між білками печінки та білками плазми крові внаслідок порушення специфічної функції печінки — синтезу білків плазми крові. Це дістає відображення в зниженні, переважно, концентрації альбуміну, при невеликих змінах інших фракцій.

Через 20 діб у цих самих тварин за прийнятою нами методикою проведена крововтрата і прослідковане відновлення білків плазми, гемоглобіну та еритроцитів (табл. 1).

Порівняння швидкості відновлення різних компонентів крові в досліді та в контролі свідчить про відсутність регенерації загального білка; переважно за рахунок альбуміну і альфа-глобуліну, концентрація гамма-глобуліну в дослідній групі збільшена. Після денервації печінки та крововтрати відзначене достовірне відставання відновлення гемоглобіну та еритроцитів крові.

Раніше нами були показані реципрокні відношення між швидкістю відновлення білків плазми крові та гемоглобіну після крововтрати, які полягають у гальмуванні регенерації гемоглобіну в перші дні після крововтрати, коли особливо інтенсивно відновлюються білки плазми крові [13].

При крововтраті, після денервації печінки реципрокність ще більше виражена: порушене відновлення білків плазми крові супроводжується запізненням відновлення й гемоглобіну, початок регенерації якого в дослідній групі припадає на п'яту — сьому добу, замість трьох діб у контролі.

Математична обробка даних з допомогою дробно-лінійного закону дозволила встановити наявність великого розкладу експериментальних

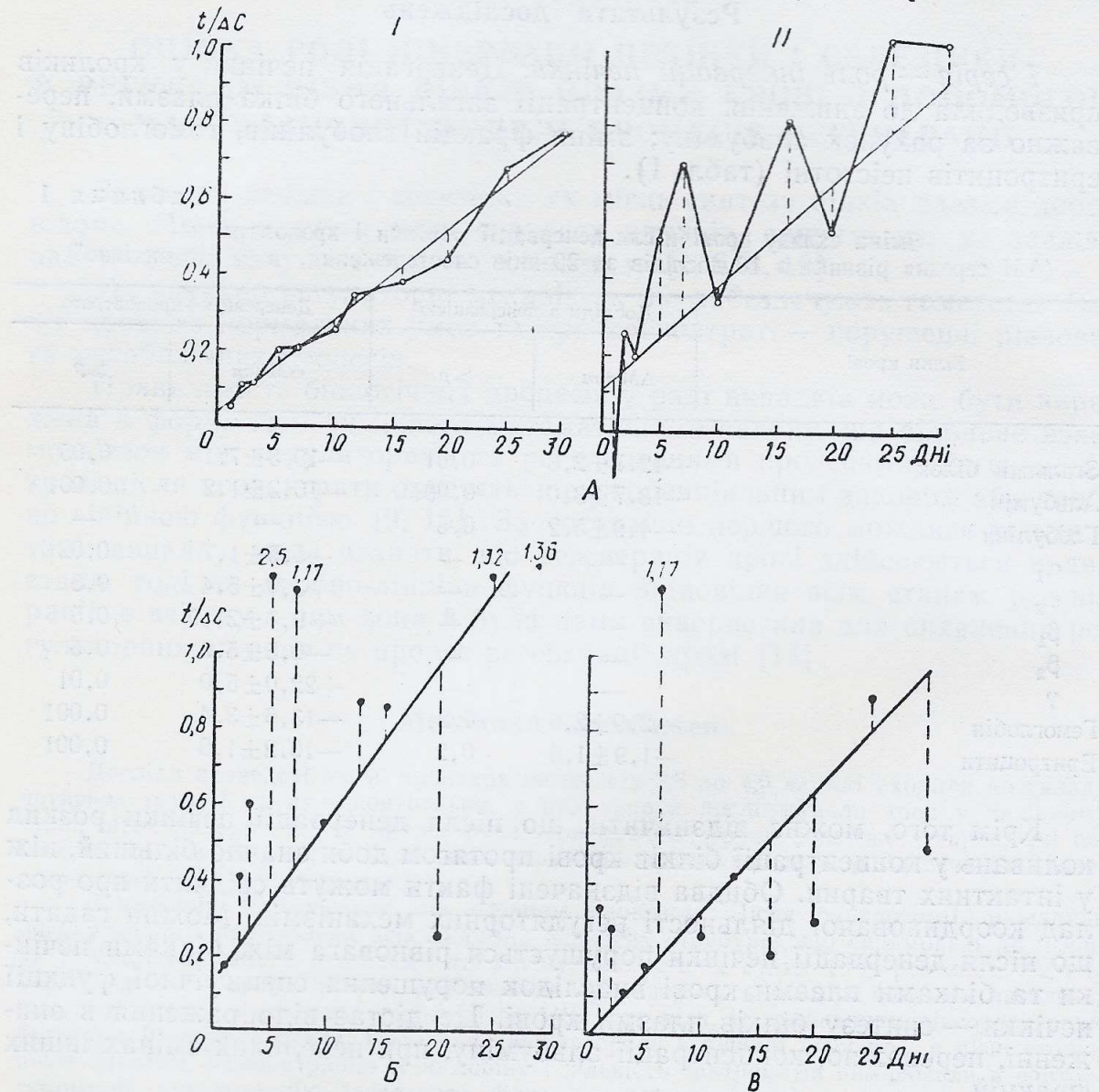


Рис. 1. Прикладання дробно-лінійного закону до процесів регенерації крові.

А — після денервації печінки — розкид експериментальних точок для альбуміну в контролі (I) і в досліді (II); Б — після спленектомії та крововтрати (альбумін); В — після спленектомії та крововтрати (гамма-глобулін).

точок у групі оперованих тварин. На рис. 1, А видно, що при дослідженні альбуміну цей розкид або відступ від дробно-лінійного закону виражений особливо різко.

Отже, досліді з денервацією печінки та крововтратою, так само як і раніше проведені нами досліді з подразненням нервів, що підходять до печінки [10], показали, що виконання печінкою функції підтримання постійного рівня білків плазми крові залежить від надходження імпульсів до органа по відповідних нервах.

II серія — роль селезінки та її іннервації. Після денервації селезінки істотні зміни в білковому складі крові виявляються на шосту добу: настає зменшення концентрації загального білка, переважно за рахунок зменшення концентрації гамма-глобулінів і альбуміну плазми (табл. 2).

Для вивчення ролі селезінки в регуляції вмісту білків плазми крові була проведена серія дослідів з спленектомією та наступною кровотратою.

Таблиця 2

Зміна складу крові після денервації селезінки і спленектомії
(середні дані з 10 дослідів у кожній групі, в % до вихідної величини)

Білки крові	Досліди з денервацією		Спленектомія+кровотрата	
	$\Delta M \pm m$	$\geq p$	$\Delta M \pm m$	$\geq p$
Загальний білок	$-6,1 \pm 1,4$	0,01	$+5,0 \pm 2,5$	0,1
Альбуміни	$-10,9 \pm 2,4$	0,01	$-8,8 \pm 2,8$	0,05
Глобуліни				
α_1	$-8,6 \pm 6,0$	0,2	$+7,8 \pm 9,8$	0,5
α_2	$-7,7 \pm 4,4$	0,2	$+15,1 \pm 6,5$	0,05
β_1	$-6,0 \pm 4,4$	0,2	$+10,1 \pm 8,6$	0,2
β_2	$+1,1 \pm 1,6$	0,5	$+27,5 \pm 8,8$	0,02
γ	$-11,3 \pm 2,5$	0,001	$+31,4 \pm 11,7$	0,05
Гемоглобін	$-5,4 \pm 2,9$	0,2	$+5,6 \pm 3,2$	0,1
Еритроцити	$-6,8 \pm 2,4$	0,01	$+9,3 \pm 2,1$	0,01

Після спленектомії також настає зниження загального білка плазми ($p=0,01$), зумовлене зниженням вмісту альбуміну, бета- і гамма-глобулінів плазми. Зміна концентрації цих фракцій білків екстремального характеру: зниження чергується з тимчасовими підвищеннями. Кровотрата у спленектомованих тварин приводить до відставання відновлення вмісту альбуміну щодо контролю; вміст глобулінів збільшується, особливо β_2 і γ -фракції (табл. 2).

Одержані результати дещо суперечать відомому факту про синтез гамма-глобулінів у селезінці, але, з іншого боку, є підтвердженням того, що селезінка не єдине місце синтезу цих білків. Очевидно, спленектомія приводить до активації синтезу гамма-глобулінів у ретикуло-ендотеліальній системі інших органів.

Становить інтерес той факт, що видалення селезінки — органа, який відіграє порівняно малу роль у синтезі білків взагалі, — дуже сильно позначається на додержанні дробно-лінійного закону.

На рис. 1, Б і В наведені графіки, з яких видно, що процес, який раніше точно регулювався, при видаленні селезінки порушився, розкид експериментальних точок великий, та говорити про їх розташування на прямій неможливо.

Обговорення результатів досліджень

Проведені досліди показують корисність застосування для аналізу експериментальних даних або доказів наявності регуляторних впливів, математичного методу, зокрема дробно-лінійного закону. Математичний метод може бути застосований незалежно від того, чи має він формальний характер або пов'язаний з будь-якою конкретною гіпотезою біосинтезу білка.

Питання нервової регуляції складу крові давно привертають увагу дослідників, але більшість праць характеризують зміну формених елементів крові, тоді як компоненти плазми також зазнають цих впливів [2, 3, 16].

Досліди з подразненням нервів та денервацією дозволили нам припустити можливі відцентрові шляхи регуляції, які включають вегетативні нерви і ендокринні залози [10]. Печінці та селезінці належить основна роль у синтезі білків плазми крові та в підтриманні їх постійного рівня. Стимули, що надходять до цих органів, можуть викликати зміну про-

никності мембран, що в свою чергу супроводжується виштовхом резервних білків або зміною синтетичних процесів. У печінці здійснюється синтез альбуміну, альфа- і бета-глобулінів плазми, у селезінці —

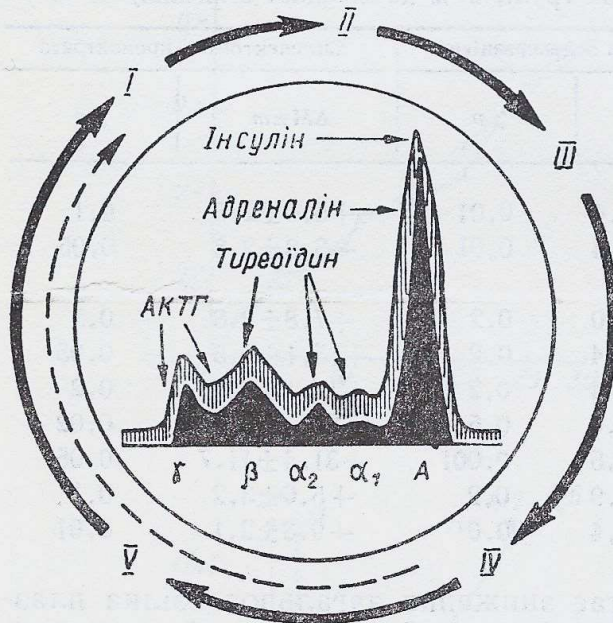


Рис. 2. Схема регуляції складу білків плазми крові.

А — альбумін, α_1 , α_2 , β , γ — глобуліни. I — центральна нервова система; проміжний мозок; гіпоталамус. II — вегетативні нерви; ендокринні залози. III — печінка; ретикуло-ендотеліальна система різних тканин; зміна проникності мембран, виштовх резервних білків, зміна біосинтезу білків. IV — параметр регуляції: рівень білків плазми, онкотичний тиск. V — інтерорецептори: хеморецептори печінки і шлунка, механорецептори шлунка, судинні рецептори, осморецептори мозку та інших тканин.

синтез гамма-глобулінів. Звідси зрозуміло, що порушення іннервації печінки насамперед супроводжується зниженням концентрації альбуміну крові.

Нема ніяких підстав гадати, що в селезінці синтезуються альбуміни. Проте, рівень альбумінів у крові різко змінюється при спленектомії, денервації селезінки та інших впливах. Крім того, відновлення концентрації цього білка затримується після спленектомії і крововтрати, порушується також і дробно-лінійний закон.

Проведені дослідження свідчать про функціональний зв'язок у регуляції білкового складу крові між печінкою і селезінкою, що узгоджується з даними інших досліджень [1, 5].

У інтактних тварин після крововтрати синтез гамма-глобулінів гальмується, так само як і синтез гемоглобіну. Це має фізіологічний сенс, оскільки переключає синтетичні здатності організму на синтез осмотично активного білка — альбуміну. У такому разі можна припустити, що селезінка, виконуючи резервну роль у підтриманні постійного рівня білків плазми крові, виступає то як активатор, то як гальмо синтезу (фазність впливу органа).

Збільшення глобулінових фракцій у дослідах з спленектомією та крововтратою показує, що синтез цих білків здійснюється не тільки в селезінці, а й поза нею. За рахунок ретикуло-ендотеліальної системи інших органів здійснюється компенсаторне відновлення рівня цих білків після крововтрати. Підтвердженням висловленої точки зору є досліди з видаленням селезінки у кількох поколіннях щурів, у яких спостерігалось збільшення гамма-глобулінів на 39% у третій генерації і на 70% — у четвертій [21].

Нами проведений, з допомогою емпіричних формул [17], розрахунок величини онкотичного тиску крові кроликів, які перенесли спленектомію і крововтрату. Показано, що зниження вмісту альбумінів крові у піддослідних тварин в даному випадку не таке велике, як при денервації печінки [12]. Крива відновлення онкотичного тиску крові значно не відрізняється від контролю. Очевидно, тут також значна роль належить компенсаторному збільшенню вмісту глобулінів.

Проведені нами експерименти по вивченню нервових механізмів регуляції складу крові та раніше одержані дані з гуморальних механізмів регуляції [11], так само як і літературні відомості з цього питання, дозволили скласти схему регуляції (рис. 2), на якій показано, що в основі регуляторних процесів лежить принцип зворотних зв'язків. Параметром регуляції є концентрація білків крові та постійний рівень онкотичного тиску, — тісно зв'язані величини із загальною кількістю рідини в судинній та позасудинній системі.

Зміни онкотичного тиску можуть бути сприйняті рядом рецепторів або діяти безпосередньо на клітини центральної нервової системи. Як було показано вище, подразнення нервів приводить до зміни білкового складу крові, а порушення цілісності нервових шляхів розриває координовані «зв'язки, що визначають математичну вірність процесів регенерації; зміною параметрів регуляції коло замикається.

Виявлені в експериментах складні взаємовідношення та літературні дані дозволили прийти до висновку, що регуляція рівня білків плазми крові здійснюється за принципом гомеостазису, для підтримання якого необхідна участь як нервових, так і гормональних механізмів.

Література

1. Валуєва Т. К., Кузнецова Н. С. — Про роль селезінки в регуляції білкового складу крові. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1963, 9, 6, 759.
2. Вогралик В. Г. Работы русских ученых по нервной регуляции системы крови. — Горький, 1953.
3. Джавадян Н. С. Экспериментальные материалы к вопросу нервной регуляции системы крови. — Автореф. дис., М., 1956.
4. Іщенко І. Н. Методика денервації печінки у тварин. — Медичн. журн., 1936, 6, 3, 710.
5. Комиссаренко В. П. Спленин, Киев, 1961.
6. Лаврова В. С., Волкова В. И., Терлецкий А. А. Влияние двусторонней субдиафрагмальной ваготомии на белки сыворотки крови у собак. — В сб.: Матер. теорет. и клинич. мед., Томск, 1961, 36.
7. Макаренченко А. Ф., Ройтуб Б. А., Златин Р. С. Изменение макроструктуры белков крови при возбуждении ЦНС, ДАН СССР, 1965, 160, 731.
8. Плященко С. И. Влияние парасимпатической денервации печени на белки крови. — В кн.: Труды Гродненского сельхоз. ин-та, 1956, 2, 120.
9. Родионов В. М., Успенская В. Д., Замяткина О. Г. Восстановление белков плазмы после тяжелой кровопотери у собак. — Вопросы мед. химии, 1957, 3, 4, 255.
10. Троицкая Н. А. Изменение состава крови при раздражении нервов печени. — В кн.: Труды VI съезда Укр. об-ва физиол., Киев, 1961.
11. Троицкая Н. А. Участие гормонов в регуляции белков крови. — В кн.: Белки в медицине и народном хоз., Киев, 1965, 96.
12. Троицкая Н. А. Динамика восстановления онкотического давления и белков крови после острой кровопотери. — В кн.: Тез. Крым. мед. ин-та, 1965, 36.
13. Троицкая Н. А. Реципрокные отношения при регенерации гемоглобина и белков крови после кровопотери. — В кн.: Труды Крым. мед. ин-та, 1968, 36.
14. Троицкая Н. А., Троицкий Г. В. Приложение принципов кибернетики к вопросу регенерации белков крови после кровопотери. — В кн.: Матер. XII Междунар. Конгр. гематологии и переливания крови, М., 1969, 391.
15. Троицкий Г. В. Электрофорез белков, Харьков, 1962.
16. Черниговский В. Н., Ярошевский А. Я. Вопросы нервной регуляции системы крови, М., 1953.

17. Autio. Kärkainen, Wartiovaara H. Über den Zusammenhand, zwischen blut eiweskorper und Kolloidosmotischen Druck.— Ann. med. exptl. et biol. fenniae, 1957, 35, 4, 409.
18. Korner A. Growth Hormone, Polysomes and Messenger Ribonucleic Acid.— The biochem. Journ., 1963, 89, 1, 190.
19. Linke P. G. Beeinflussung der Erythropoese durch Reizung vegetatives Nervenstamme in der Bauchnöhle des Hundes.— Zeit. fur Biol., 1953, 106, 4.
20. Lomax P. Lesions of the hypothalamus and serum-protein levels.— Lancet, 1957, 904.
21. Vadasz A. Horvath. Evalution of serum fractions of rats deprived of spleen in several generations by means of «elphograph».— Acta biol. Ac. Sci. hing, 1954, 5, 1, 131.

Кафедра нормальної фізіології
Кримського медичного інституту

Надійшла до редакції
21.I 1976 р.

N. A. Troickaja

ESTIMATION OF THE LIVER AND SPLEEN INNERVATION ROLE IN REGULATION OF BLOOD PLASM PROTEINS LEVEL BY MEANS OF MATHEMATICAL MODEL OF REGENERATION PROCESS

Summary

It is shown that the liver and spleen innervation is significant for regulation of the constant level of blood plasm proteins and processes of regeneration after hemorrhage. It is established that the process of blood plasm proteins regeneration is described by the mathematical method fraction linear law. Maintaining the constant level of blood plasm proteins is shown to be realized by the principle of homeostasis, the nerve and hormonal mechanisms being present.

Department of Normal Physiology, the Crimean
Medical Institute, Simferopol