

А. А. ВИШНЕВСКИЙ, Ю. Я. ГРИЦМАН, А. С. КОНИКОВА и Ф. В. МАЗИНА

## ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕГУЛЯЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ГИППУРОВОЙ КИСЛОТЫ ПОЧКАМИ

(Представлено академиком А. Д. Сперанским 8 II 1952)

В свете развития идей И. П. Павлова весьма существенно изучение взаимосвязи между регулирующей ролью различных систем, и в первую очередь нервной системы целостного организма, и ферментативными процессами отдельных органов и тканей. Под этим углом зрения особенно интересно исследование таких ферментативных процессов, физиологическая значимость которых в организме в основном расшифрована.

К этим процессам можно отнести синтез гиппуровой кислоты из бензойной кислоты и гликокола, обеспечивающий обезвреживание в организме бензойной кислоты.

Синтез гиппуровой кислоты в целом организме был впервые обнаружен в 1841 г. <sup>(1)</sup>, когда после введения собаке бензойной кислоты в моче была обнаружена гиппуровая кислота. В 1877 г. Бунге и Шмидеберг <sup>(2)</sup> показали наличие этого процесса при перфузии изолированных почек. Борсук <sup>(3)</sup>, А. Е. Браунштейн <sup>(4)</sup> и Е. Ф. Ефимочкина <sup>(5)</sup> обнаружили наличие этого процесса в переживающих срезах печени и почек, а при определенных условиях и в гомогенатах. В дальнейшем в ткани почек была обнаружена соответствующая ферментная система.

Квик <sup>(6)</sup> предложил использовать процесс синтеза гиппуровой кислоты при нагрузке бензойной кислотой в качестве функциональной пробы. Эта проба у человека в основном характеризует функциональное состояние печени, а у собак — почек, так как установлено, что синтез гиппуровой кислоты у них осуществляется только тканью почек. Исходя из этого, мы использовали пробу Квика в опытах на собаках для исследования закономерностей регуляции ферментативной деятельности почек и отражения роли нервной системы в процессе синтеза гиппуровой кислоты при нагрузке бензойной кислотой.

Наиболее удобным объектом для такого рода исследования является собака с пересаженной почкой, так как путем аутопластической пересадки, т. е. отсечения органа и последующего восстановления кровотока методом сосудистых анастомозов, можно добиться денервации его или изменения зоны иннервации.

В нашей работе были использованы 2 собаки с пересаженными почками. Собаке «Черная» была сделана операция пересадки одной почки на шею (с выведением мочеточника на кожу груди) по методу Шпуга за 10 мес. до проведения исследований. За месяц до исследований ей был выведен на кожу мочеточник нормальной почки. Аналогичная операция пересадки почки на шею была сделана также собаке «Пестренький» за 5 мес. до начала эксперимента. Одновременно этой собаке была удалена вторая почка.

Опыты проводились следующим образом. Собака ставилась в станок, на устье мочеточников наклеивались с помощью менделеевской замазки стеклянные воронки с надетыми на их концы резиновыми трубками, каждая из которых погружалась в отдельный сосуд для сбора мочи. Опытам по образованию гиппуровой кислоты предшествовали исследования, показавшие полноценность выделительной функции пересаженных почек у подопытных собак.

Первая серия исследований была проведена на собаке «Черная». Собака сразу после помещения в станок получала 1 г бензойнокислого натрия, растворенного в смеси из 300 мл теплой воды и 100 мл молока. В контрольных опытах собака выпивала смесь 300 мл воды и 100 мл молока без бензойнокислого натрия. Моча собиралась отдельно из обоих мочеточников в течение 3 час. после нагрузки. Собранная моча сгущалась на водяной бане, затем обрабатывалась соляной кислотой. Выпавшие на другой день кристаллы отфильтровывались, высушивались и взвешивались. Все осадки гиппуровой кислоты проверялись под микроскопом. Опыты проводились ежедневно.

При многократных исследованиях мочи собаки в опытах без предварительной дачи бензойнокислого натрия (в контрольных опытах) кристаллы гиппуровой кислоты ни разу не были обнаружены. В опытах с введением бензойнокислого натрия нам представлялось вероятным, что способность связывать гликоколлом введенную собаке бензойную кислоту будет проявляться пересаженной почкой так же, как и нормальной, поскольку ферментативная функция синтеза гиппуровой кислоты, как известно из литературных данных, сохраняется в перфузированной почке, в переживающих срезах почки и даже в гомогенатах.

Однако собака «Черная», имевшая пересаженную и непересаженную почку, всю гиппуровую кислоту после нагрузки бензойнокислым натрием выделяла только интактной (непересаженной) почкой. На протяжении 22 опытов подряд в моче из пересаженной почки не было обнаружено кристаллов гиппуровой кислоты. В то же время в моче, выделяемой непересаженной почкой, гиппуровая кислота обнаруживалась во всех опытах в значительном количестве (см. табл. 1). Таким образом, интактная почка с нормальной иннервацией выполняет в организме собаки практически всю обезвреживающую бензойную кислоту функцию, в то время как полностью денервированная, пересаженная почка совсем не осуществляла ферментативный процесс, обеспечивающий связывание гликоколлом введенной в организм бензойной кислоты.

Полученные данные дают основание предположить, что в случае полной денервации почки изменяется ее ферментативная функция, связанная с катализом синтеза гиппуровой кислоты, так как в условиях нагрузки бензойнокислым натрием она не проявляется соответственно повышенным потребностям организма.

Для доказательства того, что это явление есть результат регуляции ферментативной функции почки нервной системой, а не следствие разрушения фермента в связи с пересадкой почки, требовалось создать такие условия в организме собаки, при которых активность фермента синтеза гиппуровой кислоты могла бы проявляться в пересаженной почке.

Известно, что в организме имеет место при удалении одной почки компенсаторное повышение работы второй. Это дало нам основание предположить, что при удалении интактной почки оставшаяся одна пересаженная почка проявит свою способность синтезировать гиппуровую кислоту. С этой целью собаке «Черная» была произведена операция удаления нормальной непересаженной почки. Через 6 дней после операции собака «Черная» получила нагрузку бензойнокислым натрием, были проведены исследования соответственно вышеизложенному. При этом в моче был обнаружен такой же осадок кристаллов гиппуровой

кислоты, какой выделялся до операции нормальной пересаженной почкой.

Таким образом, при наличии пересаженной единственной почки у собаки «Черная» проявляется ферментативная функция синтеза гиппуровой кислоты при нагрузке бензойнокислым натрием (см. табл. 1). Для подтверждения этого факта аналогичные исследования были проведены на собаке «Пестренький», имевшей, как мы уже указывали, пересаженную единственную почку. На протяжении 16 опытов в моче этой собаки были обнаружены кристаллы гиппуровой кислоты в количествах 350—700 мг (см. табл. 1).

Таблица 1

Выделение гиппуровой кислоты после нагрузки бензойнокислым натрием у собак с пересаженной почкой

Количество кристаллов гиппуровой кислоты, выделяемое почкой, в мг		Количество кристаллов гиппуровой кислоты, выделяемое почкой, в мг		Примечание
норм.	пересаж.	норм.	пересаж.	
Собака «Черная» с одной нормальной и другой пересаженной почкой		Та же собака после удаления нормальной почки		
360	0	—	350	6-й день после операции
190	0	—	400	10-й " " "
250	0	—	370	12-й " " "
280	0	—	420	14-й " " "
300	0	Собака «Пестренький» с пересаженной единственной почкой		
620	0			
380	0			
280	0			
250	0			
400	0			
		—	250	
		—	400	
		—	350	
		—	580	
		—	640	
		—	350	
		—	300	

На основании полученных нами данных можно сделать предположение, что в целостном организме ферментативная функция, обеспечивающая синтез гиппуровой кислоты в почках, регулируется нервной системой.

В условиях нашего эксперимента центральная нервная система, связанная нервными проводниками только с одной почкой и не имеющая непосредственных рецепторных связей с пересаженной почкой, дает импульсы только одному иннервированному органу таким образом, что этот импульс обеспечивает связывание одной почкой введенного в организм бензойнокислого натрия гликоколлом. При этом пересаженная почка такого импульса от центральной нервной системы, повидимому, не получает, и весьма вероятно, что поэтому ее функция образования гиппуровой кислоты из введенного в организм бензойнокислого натрия не проявляется.

При удалении интактной почки единственная пересаженная почка, как уже упоминалось выше, берет на себя функцию образования гиппуровой кислоты. Возможно, при этом выявляются иные механизмы регуляции этой функции. При отсутствии непосредственной нервной связи проявляется гуморальный механизм регуляции, либо опосредованный через центральную нервную систему, как это показано К. М. Быковым (7)

для выделительной функции почек, либо в результате непосредственного действия введенного в организм бензойнокислого натрия на почечную ткань.

Можно себе представить, что проявление активности ферментной системы пересаженной почки обуславливается концентрацией бензойной кислоты, циркулирующей в организме. В случае отсутствия интактной почки концентрация бензойной кислоты длительно не снижается, и продолжительное воздействие высоких концентраций субстрата на почечную ткань, возможно, стимулирует соответствующую ферментную систему. Выяснение этих механизмов регуляций явится предметом наших дальнейших исследований.

Таким образом, данные, полученные в опытах *in vitro*, указывающие на наличие ферментной системы, характеризующей синтез гиппуровой кислоты в перфузируемой почке, переживающих срезах и гомогенатах, свидетельствуют только о потенциальной способности почечной ткани к этой ферментативной реакции. Однако осуществление этой ферментативной реакции в целостном организме, ее количественные проявления, как это видно из наших экспериментальных данных, обусловлено регуляторными механизмами целостного организма и прежде всего нервной системой. Кроме того, наши данные показывают, что для исследуемой нами ферментативной функции пересаженной почки имеет большое значение наличие или отсутствие второй непересаженной почки с неповрежденной иннервацией.

Поступило  
12 I 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> Uge, 1841 *цит. по* Макееву, Гулевич, Броуде — Курс биологической химии.  
<sup>2</sup> G. Bunge u. O. Schmiedeberg, *Arch. exp. Path. Pharm.*, **6**, 233 (1876—1877).  
<sup>3</sup> H. Borgsook, *Journ. Biol. Chem.*, **132**, 307 (1940); **168**, 397 (1948). <sup>4</sup> А. Е. Браунштейн, Доклад на II сессии медикобиол. отд. АМН СССР, Л., 21 мая 1949 г.  
<sup>5</sup> Е. Ф. Ефимочкина, *Вопросы медич. хим.*, **1**, 2, 227 (1949). <sup>6</sup> A. Quisk, *Am. Journ. Medic. Sci.*, **185**, 630 (1933); *Arch. Int. Medic.*, **57**, 544 (1936). <sup>7</sup> К. М. Быков, *Кора головного мозга и внутренние органы*, 1944.