

Л. Н. ЗАМАНСКИЙ и А. И. ЛОПУШАНСКИЙ

**ВЛИЯНИЕ МОЧЕВИНЫ КАК ФАКТОРА, ВЫЗЫВАЮЩЕГО  
ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВЫХ ТЕЛ, НА ХОД  
ЗАЖИВЛЕНИЯ РАН**

*(Представлено академиком А. И. Абрикосовым 2 VI 1952)*

Работами школы А. В. Вишневого (1-3) было показано, что воздействия слабых раздражителей на рецепторные зоны в области раны улучшают трофическую функцию центральной нервной системы и тем самым способствуют более быстрому течению раневого процесса. Из работ Х. С. Коштоянца (4, 5) известно, что высвобождение сульфгидрильных групп в тканевых белках облегчает передачу нервных импульсов. Это послужило для нас предпосылкой для воздействия на течение обменных процессов в экспериментальных ранах.

Вводя внутримышечно, в пределах здоровой ткани вокруг раны концентрированный водный раствор мочевины, мы ожидали, что последняя окажет влияние на метаболизм близлежащих здоровых тканей, подвергая обратимой денатурации тканевые белки, и увеличит содержание сульфгидрильных групп, которые являются окислительно-восстановительными системами и стимуляторами заживления экспериментальных ран.

Объектом исследования служили собаки. Перед нанесением экспериментального ранения у подопытных животных бралась кровь из бедренной артерии в количестве 5—8 мл для исследования в ней глутатиона и окислительно-восстановительного потенциала. Экспериментальные раны наносились животным на задней ноге размером около 8×3 см и глубиной 2—3 см посредством вырезания ножницами кожи и мышечной ткани в количестве 6—7 г. Ранение производилось без наркоза и без соблюдения правил асептики.

Подопытных животных с экспериментальными ранами можно разбить на две группы: 1 — контрольная группа собак, раны которых заживали без какого-либо лечения, и 2 — опытная группа собак, раны которых во время заживления подвергались обработке 30% раствором мочевины. Обработка ран мочевиной состояла в следующем: начиная с первых же дней после нанесения раны, через каждые 3—4 дня мы вводили в толщу «здоровой» ткани вокруг раны на расстоянии 2—3 см от края раны 8—10 мл 30% водного раствора мочевины. Одновременно велись ежедневные наблюдения и производились биохимические исследования регенерирующей ткани и крови на различных этапах раневого процесса как у контрольной, так и у подопытной группы животных, причем в регенерате исследовались окислительно-восстановительный потенциал, рН и содержание аскорбиновой кислоты и восстановленного глутатиона. В крови определялось содержание восстановленного глутатиона и измерялся окислительно-восстановительный потенциал. Эти биохимические

исследования регенерирующей ткани и крови производились как у контрольных, так и у подопытных животных через каждые 5 дней во время заживления раны, а именно: при нанесении раны, на 5-й, 10-й, 15-й, 20-й и 24-й день после ранения. С момента нанесения повреждения и до конца заживления за ранами велось тщательное наблюдение с зарисовкой площади повреждений через каждые 2 или 3 дня и определением ее размера в квадратных миллиметрах.

Водородный показатель и окислительно-восстановительный потенциал в ткани определялись электрометрическим методом. Восстановленный глутатион определялся иодометрическим методом. Аскорбиновая кислота определялась посредством титрования 2,6-дихлорфенолиндофенолом. Результаты исследований приводятся в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Сводные данные по исследованию восстановленного глутатиона, окислительно-восстановительного потенциала, pH и аскорбиновой кислоты в тканях экспериментальных ран у собак без обработки и при обработке ран мочевиной (средние данные)

Наименование исследования	Число опытов	При нанесении ран	Сроки после ранения в днях				
			5	10	15	20	24
Глутатион (восстановленная форма) в мг %:							
без обработки . . . . .	35	33,7	38,6	52,6	52,4	43,6	29,2
при обработке . . . . .	41	35,0	47,2	51,5	42,7	49,7	46,8
Окислительно-восстановительный потенциал в мв:							
без обработки . . . . .	34	193	149	136	124	139	167
при обработке . . . . .	41	186	113	116	138	136	138
pH ткани:							
без обработки . . . . .	30	7,15	6,81	7,23	7,2	—	7,18
при обработке . . . . .	34	7,14	6,86	7,12	7,19	7,14	7,12
Аскорбиновая кислота в мг %:							
без обработки . . . . .	24	3,1	3,9	—	4,0	—	2,4
при обработке . . . . .	36	2,7	3,3	4,6	4,4	4,4	4,1

Из данных табл. 1 видно, что в регенерате ран, обрабатываемых мочевиной, наступает более быстрое падение окислительно-восстановительного потенциала в течение первого этапа раневого процесса, а также более ранний подъем окислительно-восстановительного потенциала на последующих этапах заживления раны. Аналогичная картина наблюдается и в содержании восстановленного глутатиона с той лишь разницей, что содержание глутатиона в регенерирующей ткани одновременно с понижением окислительно-восстановительного потенциала повышается, причем повышение содержания восстановленного глутатиона в регенерате ран, подвергавшихся обработке мочевиной, наступает быстрее, чем в регенерате ран, не обработанных мочевиной. Более раннему повышению окислительно-восстановительного потенциала в регенерирующих тканях ран, обрабатываемых мочевиной, соответствует также более раннее уменьшение содержания в них восстановленного глутатиона.

Что касается аскорбиновой кислоты, то следует отметить, что только приблизительно с 15-го дня после ранения ее содержание в регенерате ран, подвергавшихся обработке мочевиной, становится больше, нежели

Таблица 2

Сводные данные по исследованию восстановленного глутатиона и окислительно-восстановительного потенциала в крови собак с экспериментальными ранами без обработки и при обработке ран мочевиной (средние данные)

Наименование исследования	Число опытов	При нанесении ран	Сроки после ранения в днях				
			5	10	15	20	24
Глутатион в мг %:							
без обработки . . . . .	13	33,2	30,5	34,8	40,5	37,4	30,8
при обработке . . . . .	19	37,5	27,9	28,9	29,4	35,6	30,4
Окислительно-восстановительный потенциал в мв:†							
без обработки . . . . .	26	234	258	281	248	—	231
при обработке . . . . .	40	246	236	262	227	260	261

в тканях контрольных ран, несмотря на то, что в последних содержание аскорбиновой кислоты также повышено по сравнению со здоровой тканью. Мочевина, повидимому, не влияет на активную кислотность регенерирующих тканей.

Увеличение содержания восстановленного глутатиона и уменьшение окислительно-восстановительного потенциала в регенерирующей ткани совпадают во времени с понижением содержания восстановленного глутатиона и увеличением окислительно-восстановительного потенциала в крови.

Следует отметить, что при обработке ран мочевиной наблюдается более значительное и более продолжительное понижение содержания восстановленного глутатиона в крови при колеблющихся значениях окислительно-восстановительного потенциала. Это дает нам основание предполагать, что введение концентрированного раствора мочевины в ткани экспериментальных ран в какой-то степени сказывается на реакции всего организма.

На рис. 1 можно видеть, что сроки заживления раны, обработанной мочевиной, значительно короче сроков заживления контрольной раны, не подвергнувшейся никакому лечению. Кривые 1 и 2 относятся каждая к одному опыту.

Нами была также исследована дифференциальная скорость заживления ран у 9 собак без обработки ран мочевиной и у 14 собак при обработке ран мочевиной. Средние данные о диффе-

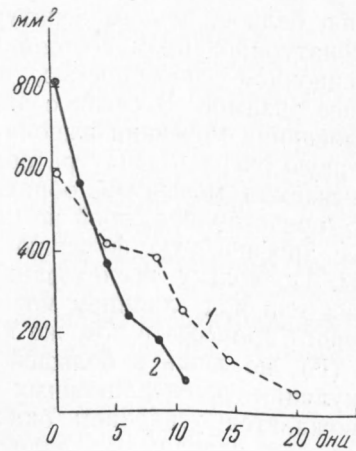


Рис. 1. Изменение площади ран. 1 — без обработки, 2 — при обработке мочевиной

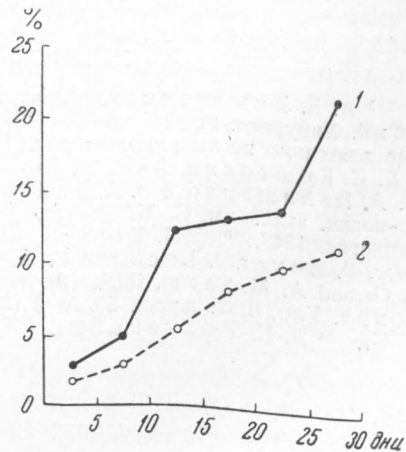


Рис. 2. Дифференциальная скорость сокращения ран. 1 — при обработке, 2 — без обработки мочевиной

ренциальной скорости заживления ран показаны на рис. 2, из которого видно, что как у контрольной, так и у опытной групп животных дифференциальная скорость заживления ран увеличивается по мере заживления, причем при обработке ран раствором мочевины дифференциальная скорость заживления увеличивается значительно быстрее.

Как видно из наших данных, мочевина ускоряет и несколько усиливает биохимические сдвиги в тканях ран и ускоряет также процесс заживления последних. В связи с этим возникает вопрос о механизме действия мочевины и тех особенностях в обмене поврежденной ткани, которые ею вызываются.

Г. Е. Владимиров с сотруд. (6) и А. Л. Ротенберг (7), применявшие мочевино-уреазный препарат, считают, что под действием аммиака изменяется концентрация водородных ионов в раневом содержимом и тем самым устраняется неблагоприятная для процесса заживления кислотность среды; кроме этого, вероятно, сказывается благоприятное действие самого аммиака, получающегося из мочевины под действием на нее фермента уреазы.

Нам кажется, что механизм действия мочевины на ускорение заживления ран в наших исследованиях совершенно иной. Известно (8-12), что мочевина является одним из факторов, могущих вызывать денатурацию белков, причем денатурация может носить обратимый характер. В денатурированном состоянии белковая молекула обладает большой реакционной способностью, и соответственно увеличивается действие на нее энзимов. В связи с этим можно предполагать, что в наших исследованиях мочевина выполняла роль денатуратора тканевых белков и в первую очередь денатуратора белков рецепторных зон в области раны. Вызываемая мочевиной обратимая денатурация тканевых белков, вероятно, представляет собой не что иное, как слабое раздражение, улучшающее трофическую функцию центральной нервной системы в области раны. Поскольку исследованные нами окислительно-восстановительные показатели под влиянием мочевины изменяются в течение первого этапа раневого процесса в том же направлении, что и в опытах Д. Е. Рывкиной (13), но лишь в большей степени, можно также предполагать, что стимуляция регенерационных процессов под действием мочевины сопровождается усилением окислительных процессов в регенерирующей ткани, что, по видимому, является энергетической основой синтетических реакций, связанных с ускоренным новообразованием тканей.

Черновицкий государственный  
медицинский институт

Поступило  
14 III 1952

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> А. В. Вишневский, Клинич. медицина, 12, № 4 (1934). <sup>2</sup> А. В. Вишневский, Хирургия, 11—12, 21—28 (1941). <sup>3</sup> С. П. Протопопов, Патогенез и лечение длительно не заживающих ран, 1950. <sup>4</sup> Х. С. Коштоянц, ДАН, 54, № 2 (1946). <sup>5</sup> Х. С. Коштоянц, ДАН, 76, № 5 (1950). <sup>6</sup> Г. Е. Владимиров, А. И. Говоров, И. А. Пелишенко и З. А. Райко, Сборн. рефератов научн. работ за 1943 г. Военно-медиц. акад. им. С. М. Кирова, 1946. <sup>7</sup> А. Л. Ротенберг, Сборн. работ по хирургии, 1948. <sup>8</sup> Д. Л. Талмуд, Совещание по белку, 1948. <sup>9</sup> R. Rice, G. Ballow, P. Boyer, J. Luck and F. Lum, J. Biol. Chem., 158, 609 (1939). <sup>10</sup> H. Neugath and A. M. Saum, *ibid.*, 128, 358 (1939). <sup>11</sup> В. А. Белицер и А. С. Цыперович, Укр. биох. журн., 29, № 3 (1948). <sup>12</sup> К. И. Страичцкий, ДАН, 58, № 4 (1947). <sup>13</sup> Д. Е. Рывкина, Изв. АН СССР, сер. биол., № 1—2 (1942).