

ЗНАЧЕНИЕ КИСЛОТНОСТИ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ МЯГКОЙ ТКАНИ

© 2016 А. А. Андреев, Л. Н. Цветикова, А. Р. Карапатьян, А. О. Чуян

*ГБОУ ВПО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России*

Обзор опубликованных научных трудов свидетельствуют о том, что значение pH не всегда принимается во внимание при лечении ран мягких тканей. Исследования процессов ранозаживления убедительно указывают на тот факт, что кислая среда в фазу воспаления и в первой половине фазы пролиферации положительно влияет на репаративные процессы, подавляя бактериальный рост, уменьшая протеолитическую активность, усиливая пролиферацию фибробластов, экспрессию факторов роста эндотелия сосудов и кератиноцитов, а также доставку кислорода к тканям; щелочная среда во второй половине фазы пролиферации и в третьей фазе способствует скорейшему закрытию дефекта тканей, эпителизации, приживаемости кожных трансплантатов. Измерения кислотности раны должны быть первым шагом для дальнейшего расширения знаний в этой области. Таким образом, данный параметр вместе с другими клиническими исследованиями может быть основой для различных терапевтических стратегий.

Ключевые слова: раны, регенерация, воспаление, кислотность.

Наиболее частым осложнением раневого процесса является развитие раневой инфекции, которая встречается в 35-45 % случаев в общей структуре хирургической заболеваемости, а инфекция кожи и мягких тканей – в 70 % случаев в структуре первичной обращаемости к общему хирургу [2]. Большинство авторов выделяет 3 фазы в течение раневого процесса: фазу воспаления, которая подразделяется на периоды сосудистых изменений и очищения раны от некротических тканей (I фаза); фазу регенерации, образования и созревания грануляционной ткани (II фаза); фазу реорганизации рубца и эпителизации (III фаза) [1].

Продолжительность фаз раневого процесса зависит от различных факторов, таких как кровоснабжение и оксигенация тканей, кислотность раневого отделяемого, характер микрофлоры и других [2].

Процесс регенерации характеризуется высокой метаболической активностью и ос-

новывается на биохимических реакциях, для которых величина pH имеет ощутимое значение [1, 13]. Каждая химическая реакция требует определенного оптимального значения pH, которое изменяется под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, таких, например, как температура окружающей среды и процессы свободно-радикального окисления [3, 10].

Кислотность ран образуется за счет взаимодействия кислотности кожи и нижележащих тканей при повреждении. В норме величина pH кожи здорового человека варьируется в пределах от 4 до 6 и является важным фактором барьерной функции, в то время как pH нижележащих тканей находится ближе к нейтральной среде – от 7 до 9 [11].

Физиологический уровень pH кожи является результатом совместного действия аминокислот, жирных кислот и других веществ, синтезируемых и секретируемых слоем кератиноцитов и придатками кожи, которые обеспечивают местное изменение естественного лактат-бикарбонатного буфера организма по направлению к кислой среде [7].

По современным данным значение кислотности мягких тканей зависит от внеклеточных pH-градиентов, в определенной мере препятствующих быстрому закрытию дефекта за счет угнетения процессов миграции и пролиферации клеток и способствующих переходу раны в хроническую стадию [1, 10,

Андреев Александр Алексеевич – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, профессор кафедры общей хирургии, д.м.н., E-mail: a.andreev@vsmaburdenko.ru, 8 (473) 265 37 22;

Цветикова Любовь Николаевна – ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, старший научный сотрудник НИИ экспериментальной биологии и медицины (НИИ ЭБМ), к. б. н., E-mail: tsvn@bk.ru, 8 962 327 05 27; Карапатьян Артем Ромэнович – студент 5 курса ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, E-mail: ark_136@mail.com; Чуян Артем Олегович – студент 5 курса ВГМУ им. Н. Н. Бурденко, E-mail: artem_chuyan@yandex.ru.

13]. Внеклеточные рН-градиенты обусловлены различной концентрацией соединений, обеспечивающих транспорт протонов (NHE1), по краям раны и в ее центре [5].

Изменение значений рН раны в течение раневого процесса. В I фазу величина водородного показателя смещается в кислую сторону (рН – 5,4-6,9) [15]. Во II фазе раневого процесса рН становится нейтральной или щелочной (рН – 6,9-9,0) [10]. В III фазе величина рН приобретает значения здоровой кожи [1, 7, 11, 13]. Подобная вариабельность водородного показателя небезосновательна. В I фазу раневого процесса таких протеаз, как ДНК-аза, кислая фосфатаза, липаза макрофагов, ариламидаза именно при значениях рН в диапазоне от 5,4 до 6,9, что положительно влияет на динамику некролиза [10]. Щелочная фосфатаза, коллагеназа, цитохром-С-оксидаза, ответственные за неоваскуляризацию, пролиферацию фибробластов и образование грануляций достигают максимальной активности во II фазе раневого процесса, так как их рН-оптимум находится в пределах от 6,9 до 9,0 [10]. Баланс активности протеаз очень важен, т.к. избыточная активность протеаз в фазе пролиферации на фоне длительного преобладания щелочной среды отрицательно сказывается на динамике заживления ран [1].

Кислотность отделяемого хронических ран находится в границах максимальной активности протеаз, что свидетельствует преобладании катаболических процессов с нарушением баланса между разрушением и регенерацией ткани. Пока рана остается в фазе воспаления, катаболические ферменты остаются активными; когда воспаление уменьшается, физиологический баланс медленно возвращается и деятельность протеаз ослабляется [6].

Важную роль в процессах пролиферации, эпителизации, миграции лейкоцитов, дифференцировке и апоптозе клеток, активации и ингибировании провоспалительных цитокинов играют матричные металлопротеиназы (ММП) [16]. Отмечается снижение активности матричных металлопротеиназ (ММП) в трофических язвах по мере их заживления [8].

Обнаружено, что физиологический антагонист и тканевой ингибитор ММП (например, ТИМП-1) десятикратно повышает уровень заживления в тканях [8]. Пробы продемонстрировали значение рН от 7,5 до 8,9. Половина значений находилась в интервале рН от 8,1 до 8,3, что весьма показатель-

но, так как рН-оптимум для ММП-2, плазмина и эластазы составляет 8,0. Сдвиг рН раневой среды до 6,0 повлечет за собой снижение активности этих ферментов на 40-90 % и предполагает глубокое влияние на протеолитические процессы [16].

Снижение рН хронических ран является способом управления протеолитической активностью, позволяющим вернуть рану обратно к процессу заживления [14].

Анализ динамики рН в хронических язвах показал, что раневая среда остается щелочной большую часть времени, за исключением фазы реэпителизации, в течение которой среда становится снова кислой [1].

В клиническом исследовании пациенты с хроническими язвами имели среднее значение рН равное $7,7 \pm 0,3$ с разбросом значений от 7,3 до 8,9 [15]. Другое исследование показало близкий диапазон значений – 7,5-7,9, при этом примыкающая к язве здоровая кожа продемонстрировала значения рН от 6,2 до 6,6 [14]. На этой стадии рана описывается как хроническая и синтез молекул внутриклеточного матрикса становится нарушенным, что препятствует процессу заживления. Значения рН раневой среды хронической раны находятся в диапазоне от 7,15 до 8,93 [8, 14, 15].

Большинству бактерий для развития требуются значения рН выше 6, т.к. более низкие значения рН ингибируют их рост [13]. Бактериальная колонизация сдвигает рН нормальной кожи и раневой среды в щелочную сторону [1, 5, 6, 7, 10, 11]. Парадоксом явилось то, что активность основных бактериальных ферментов, подобных стафилококковым протеазам, под влиянием щелочной среды снижается, в то время как рН нормальной кожи обеспечивает их высокую активность [6]. Энтеротоксин С2 стафилококков (SEC2), например, изменяет трехмерную структуру белка и вместе с этим активность, зависящую от значения рН окружающей среды [4].

Исследование чувствительности микроорганизмов к альгинату серебра, достоверно отображает потенцирование альгината и бактериостатическое действие водородного показателя на патогенные для человека штаммы: грамотрицательные микроорганизмы – зона задержки роста для *E. coli* при рН – 7,0 составила $2,5 \pm 0,3$ мм, в отличие от $3,2 \pm 1,0$ мм при рН – 5,5; $6,9 \pm 1,5$ мм для *Pseudomonas aeruginosa* при рН – 7,0 и $8,0 \pm 0,9$ мм при рН – 5,5. Зона задержки роста для грамположительного *Staphylococcus*

aureus при pH – 7,0 составила $5,8 \pm 0,4$ мм и $6,4 \pm 0,5$ мм при pH – 5,5 [12].

Необходимым условием для нормального заживления раны является адекватная местная оксигенация. Снижение pH хронической раны на 0,5 увеличивает уровень оксигенации в ране на 50 %, что связано с эффектом Вериге-Бора [4]. При этом выявлено, что при уровне pO_2 в ране более 40 мм рт. ст. наблюдаются высокие темпы заживления и, напротив, при уровне pO_2 менее 20 мм рт. ст. динамика раневого процесса резко снижается [1, 13].

Ряд авторов высказывают мнение о непосредственном влиянии кислотности раны на неоваскуляризацию, полагая, что pH ниже 6,6 стимулирует экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), активирующего другие звенья ангиогенеза, такие как металлопротеиназы и молекулы клеточной адгезии. Тем самым VEGF, действует как ключевой медиатор ангиогенеза, стимулируя рост новых кровеносных сосудов из близлежащих капилляров [8, 14].

Полагают, что снижение pH в ране (от 6,0 и ниже) усиливает активацию фактора роста фибробластов (FGF), являющегося индуктором эпидермального фактора роста (EGF), фактора роста эндотелия (VEGF) и других ростовых факторов, тем самым способствуя скорейшему закрытию раневого дефекта [8, 13, 14, 15].

Большинство авторов сходятся во мнении о чрезвычайно важной роли местного лечения, отдавая предпочтение различным современным перевязочным материалам, стимулирующих репаративные процессы и обладающих бактериостатическим эффектом [15].

Дифференцированный подход к терапии ран подразумевает необходимость использования множества видов перевязочных материалов с различным назначением.

Характеристики используемой повязки может оказывать влияние на значение pH ран: отделяемое хронических ран под непроницаемой синтетической повязкой показало более кислую среду и ее применение способствовало ингибированию бактериального роста и стимуляции пролиферации фибробластов, по сравнению с применением проницаемой повязки. Применение гидроколлоидных повязок не изменяет pH среды нормальной кожи.

В комплексном лечении ран применяют также различные мазевые повязки, которые, как правило, изготавливаются на гидрофиль-

ной основе. Весьма успешным является применение мази Cadesorb (pH – 4,35) для элиминации патогенной микрофлоры, стимуляции пролиферации фибробластов, ангиогенеза, которая у пациентов с хроническими ранами уже через 24 часа снижает pH раны на 1,0 до 6,69 [9].

Данные литературы свидетельствуют о том, что значение pH не всегда принимается во внимание в современном подходе лечения ран мягких тканей. Измерения кислотности раны должны быть первым шагом для дальнейшего расширения знаний в этой области.

Таким образом, определение кислотности раневого отделяемого вместе с другими клиническими исследованиями может являться основой для принятия различных терапевтических решений при регенерации ран мягких тканей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимов О. В. Биохимические механизмы заживления ран / О. В. Галимов и др. // Башкирский хим. журн. – 2008. – Т. 15. – С. 82-83.
2. Савельев В. С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей / В. С. Савельев и др. – М.: Блок Ноут, 2009. – 90 с.
3. Цветикова Л. Н. Метаболические факторы формирования патологических состояний, связанных с изменением оксидативного статуса / Л. Н. Цветикова, Д. Ю. Бугримов, Н. В. Лобеева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4. – № 2 (14). – С. 14-22.
4. Ali S. M. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care / S. M. Ali, G. Yosipovitch // Acta. Derm. Venereol. – 2013. – Vol. 93. – P. 261-267.
5. Callejon M. A. A first approach to bioelectric modeling of wound healing / M. A. Callejon, L. M. Roa, J. Reina // 5th European IFMBE Conference, IFMBE Proceedings. – 2011. – Vol. 37. – P. 263-266.
6. Dissemond J. Investigations on pH-values in milieus of chronic wounds during modern wound therapy / J. Dissemond, M. Witthoff, S. Grabbe // World Congress Clinical Abstracts. Paris. – 2004. – P. 2.
7. Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing / G. Gethin // Br. J. Community Nurs. – 2012. – Suppl. – P. 17-22.
8. Greener B. Proteases and pH in chronic wounds / B. Greener [et al.] // J. Wound Care. – 2005. – Vol. 14. – P. 59-61.

9. Koeber A. The lowering of pH values in chronic wounds by application of CADESORB / A. Koeber et al. // World Congress Clinical Abstracts. Stuttgart. – 2005. – P. 3-5.
10. Nagoba B. Citric acid treatment of post operative wound infections in HIV/AIDS patients / B. Nagoba et al. // J. Tissue Viability. – 2014. – Vol. 23. – P. 24-28.
11. Nagoba B. S. Acetic acid treatment of pseudomonal wound infections – a review / B. S. Nagoba et al. // J. Infect. Public Health. – 2013. – Vol. 6. – P. 410-415.
12. Schmid-Wendtner M. H. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function / M. H. Schmid-Wendtner, H. C. Korting // Skin Pharmacol. Physiol. – 2006. – Vol. 19. – P. 296-302.
13. Schneider L. A. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? / L.A. Shneider et al. // Arch. Dermatol. Res. – 2007 – Vol. 298. – P. 413-420.
14. Sopata M. Modern methods of conservative treatment of pressure ulcers / M. Sopata [et al.] // Post. Dermatol. Alergol. – 2012. – Vol. 29, №1. – P. 40-46.
15. Tarbashevich K. Chemokine-dependent pH elevation at the cell front sustains polarity in directionally migrating zebrafish germ cells / K. Tarbashevich [et al.] // Curr. Biol. – 2015. – Vol. 25. – P. 1096-1103.
- Toy L. W. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair / L. W. Toy // J. Wound Care. – 2005. – Vol.14. – P. 20-22.

ACIDITY VALUES DURING REGENERATION OF SOFT TISSUES

A. A. Andreev., L. N. Tsvetikova., A. R. Karapityan, A. O. Chuyan

Medical University «Voronezh State Medical University N. N Burdenko» Russian Ministry of Health

The literature suggests that the pH value is rarely taken into account in the modern treatment of soft tissue injuries. Processes of wound healing studies strongly suggest that the acidic environment in the inflammatory phase in the first half of the proliferative phase has a positive effect on repair processes by inhibiting bacterial growth, reducing the proteolytic activity enhancing fibroblast proliferation, expression of vascular endothelial growth factor and keratinocyte and delivery oxygen to the tissues; alkaline environment in the second half of the phase of proliferation and in the third phase contributes to the early closure of the defect tissue, epithelialization, skin graft survival. Measurement of the acidity of the wound should be the first step to further expand knowledge in this area. It with other clinical trials can be used in the future, be the basis for any decision.

Keywords: wound repair, inflammation, acidity.