

УДК 616-018: 576.852.21

Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях

© А.А.АНДРЕЕВ, А.А. ГЛУХОВ, А.П. ОСТРОУШКО, А.Р. КАРАПИТЬЯН, А.О. ЧУЯН
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Российская федерация

Лечение ран является одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии, в связи с повышением уровня травматизма, а также из-за резкого увеличения количества чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. Повреждения мягких тканей различной этиологии ежегодно диагностируются только в США более чем у 30 млн. человек. К настоящему времени разработана глубокая теоретическая база для понимания патофизиологии раневого процесса, однако до сих пор многие вопросы остаются дискуссионными. Процесс регенерации характеризуется высокой метаболической активностью и основывается на биохимических реакциях, для которых величина pH имеет большое значение. В статье отражены изменения значений кислотности отделяемого раны в течении раневого процесса. Отмечено влияние pH на активность протеаз и их ингибиторов, экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), активность фибробластов, пролиферацию кератиноцитов, микробную пролиферацию, а также на уровень оксигенации раны. Обобщая, можно сделать следующие выводы: pH играет важную роль в процессе заживления как острых, так и хронических ран; кислая среда в фазу воспаления и первой половине фазы пролиферации положительно влияет на динамику некролиза и образования грануляций; щелочная среда во второй половине фазы пролиферации и в фазе эпителизации способствует скорейшему закрытию тканевого дефекта.

Ключевые слова: раны, лечение ран, репарация, кислотность

Reparative Processes In Soft Tissues. Influence Of Acidity

© А.А. ANDREEV, А.А. GLUKHOV, А.Р. OSTROUSHKO, А.Р. KARAPITIAN, А.О. CHUYAN
N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10 Studencheskaia Str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Wound treatment is one of the most actual problems of modern surgery due to the increase of degree of injury, and also due to a sharp increase in quantity of emergencies of natural and technogenic disasters. Injuries of soft tissues of various etiology are annually diagnosed in the USA more than for 30 million people. To date there is a deep theoretical base developed for understanding of a pathophysiology of wound healing process, however still many questions remain debatable. The regeneration process is characterized by high metabolic activity and is based on biochemical reactions for which the pH value is of great importance. Changes of pH values of a wound during wound healing process are reflected in article. The authors noted the influence of pH on proteases and its inhibitors activity, expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast activity, keratinocytes proliferation, microbial expansion, and also on wound oxygenation; in response to invasion and dissemination of microorganisms. Materials of the researches that determined pH influence degree on the skin graft survival are represented. Generalizing, following conclusions can be done: pH performs as a modulator in healing both acute chronic wounds; acidic milieu in the inflammation phase and the first half of the proliferation phase occurs to the most conducive, positively affecting on necrolysis and granulation formation; alkaline milieu in the second half of inflammation phase and in phase of epithelization promotes early closing of the tissue defect.

Keywords: wounds, wound healing, reparation, acidity.

Лечение ран является одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии, в связи с повышением уровня бытового, производственного и военного травматизма, а также из-за резкого увеличения количества чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера [2, 9, 12, 14, 16, 17, 18, 28, 33, 36, 39, 49]. Повреждения мягких тканей различной этиологии ежегодно диагностируются только в США более чем у 30 млн. человек [1, 55]. Пациенты с трофическими язвами и длительно незаживающими ранами составляют до 1,5% всего населения и до 10% пациентов хирургических стационаров [3, 10, 11, 33]. Наи-

более частым осложнением раневого процесса является развитие раневой инфекции, которая встречается в 35–45% случаев в общей структуре хирургической заболеваемости [2, 4, 10], а инфекция кожи и мягких тканей – в 70% случаев в структуре первичной обращаемости к общему хирургу [4].

К настоящему времени разработана глубокая теоретическая база для понимания патофизиологии раневого процесса, однако до сих пор многие вопросы остаются дискуссионными [2, 6, 7, 8, 11, 27, 28, 31, 36].

Большинство авторов выделяют 3 фазы в течении раневого процесса: фазу воспаления, которая

© А.А. Андреев, А.А. Глухов, А.П. Остроушко, А.Р. Карапительян, А.О. Чуйан. Влияние кислотности на динамику репаративных процессов в мягких тканях. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 1: 64-71. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-1-64-71.

подразделяется на периоды сосудистых изменений и очищения раны от некротических тканей; фазу регенерации, образования и созревания грануляционной ткани; фазу реорганизации рубца и эпителизации [5, 9, 13, 14, 16, 24, 27, 31, 39]. Продолжительность фаз раневого процесса зависит от различных факторов, таких как кровоснабжение и оксигенация тканей, кислотность раневого отделяемого, наличие и характер микрофлоры, а также ряда других [4, 6, 8, 10, 12, 24, 28].

Первая фаза характеризуется экссудативно-деструктивными изменениями, в том числе, распадом белков, анаэробным гликолизом с накоплением токсических продуктов обмена, высвобождением внутриклеточного калия, что обуславливает типичные клинические проявления воспаления: вазодилатацию, гиперемию, отек тканей и боль [9, 11, 36]. Лейкоциты инфильтрируют поврежденные ткани с образованием лейкоцитарного вала, отграничивающего рану от неповрежденных тканей, происходит фагоцитоз микроорганизмов [7, 10, 24, 31]. Набухание коллоидов приводит к разрыву клеточных мембран и вторичной гибели клеток, нарастает ферментативный протеолиз. Протеолитические ферменты ускоряют процесс распада белков некротизированных клеток до пептидов и аминокислот, способствуя лизису некротических тканей и очищению раны [13, 14, 15, 50]. Первая фаза в итоге приводит к отторжению некротизированных участков и очищению раны [5, 11, 39, 50].

В фазе пролиферации на фоне продолжающегося некролиза и очищения раны прогрессируют пролиферативные процессы, характеризующиеся образованием грануляций [4, 8, 9, 13, 15, 18, 24, 36, 43, 44, 50]. Со временем в грануляционной ткани увеличивается количество фибробластов, которые формируют коллагеновые волокна [25, 26, 31, 37]. Фибробласты и тучные клетки синтезируют также мукополисахариды [26, 35]. Рана постепенно заполняется грануляционной тканью, выполняющей также защитную функцию, в том числе, препятствующую проникновению в ткани микроорганизмов [24, 41, 44]. Продолжительность второй фазы раневого процесса продолжается около 2–4 недель [13, 24, 25, 35, 36, 41].

Третья фаза – рубцевание и эпителизация раны – начинается через 2–4 недели [5, 9, 24, 26, 27, 39]. Запускают сосуды в грануляционной ткани, снижается количество фибробластов, но вместе с этим увеличивается количество коллагеновых и эластических волокон [19, 31, 50]. Параллельно с созреванием грануляционной ткани идет ее эпителизация. Если последняя задерживается, а гранулирование и созревание рубцовой ткани ускоряется, то образуются избыточные, келоидные рубцы [8, 11, 16]. Образование нервных волокон в ране затягивается на полгода [11, 13].

Вышеописанная последовательность процессов свойственна всем ранам. Отличия наблюдаются преимущественно в характере темпов заживления [5, 13].

В целом, раны можно сравнить с «биологической стройплощадкой», где деструкция ткани сопровождается сборкой новых структур внеклеточного матрикса и синтезом нового слоя эпителия. Процесс регенерации характеризуется высокой метаболической активностью и основывается на биохимических реакциях, для которых величина рН имеет ощутимое значение [17, 19, 21, 23, 25, 27, 28, 32, 35, 36, 39, 48]. Каждая химическая реакция требует определенного оптимального значения рН, которое изменяется под влиянием эндогенных и экзогенных факторов, таких, например, как температура окружающей среды [31, 48].

Кислотность ран образуется за счет взаимодействия кислотности кожи и нижележащих тканей при повреждении. В норме величина рН кожи здорового человека варьируется в пределах от 4 до 6 и является важным фактором барьерной функции, в то время как рН глубже лежащих тканей находится ближе к нейтральной среде – от 7 до 9 [46]. Физиологический уровень рН 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 [24, 47].

По современным данным значение кислотности мягких тканей зависит от внеклеточных рН-градиентов, в определенной мере препятствующих быстрому закрытию дефекта за счет угнетения процессов миграции и пролиферации клеток и способствующих переходу раны в хроническую стадию [25, 26, 27, 28, 31, 39, 43]. Внеклеточные рН-градиенты обусловлены различной концентрацией соединений, обеспечивающих транспорт протонов (NHE1), по краям раны и в ее центре [44].

Ряд авторов отмечают изменение значений рН раны в течение раневого процесса. В I фазу величина водородного показателя смещается в кислую сторону (рН – 5,4–6,9) [5, 9, 20, 21, 24]. Во II фазе раневого процесса рН становится нейтральной или щелочной (рН – 6,9–9,0) [19, 20, 25, 31]. В III фазе величина рН приобретает значения здоровой кожи [19, 21, 26, 27, 39, 46, 47].

Подобная варибельность водородного показателя небезосновательна. Данные исследования М.А. Callejon et al., 2011, свидетельствуют о максимальной активности 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 [31]. 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 [21, 31]. 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 [39, 41].

Кислотность отделяемого хронических ран находится в границах максимальной активности протеаз, что свидетельствует о преобладании катаболических процессов с нарушением баланса между разрушением и регенерацией ткани. Пока рана остается в фазе воспаления, катаболические ферменты остаются активными; когда воспаление стихает, физиологический баланс медленно возвращается и деятельность протеаз ослабляется [24].

L.W. Tou et al., 2005, определили важную роль матричных металлопротеиназ (ММП) в процессах пролиферации, эпителизации, миграции лейкоцитов, дифференцировке и апоптозе клеток, активации и ингибировании провоспалительных цитокинов [35]. Ряд авторов отмечают постепенное снижение активности матричных металлопротеиназ (ММП) в трофических язвах по мере заживления [26, 35, 41]. Обнаружено, что физиологический антагонист и тканевой ингибитор ММП (например, ТИМП-1) десятикратно повышает уровень заживления в тканях [35]. Приняв это во внимание, В. Greener et al., 2005 исследовали зависимость некоторых протеаз, таких как катепсин-Г, эластаза, плазмин и ММП-2, которые имеют отношение к разрушению матрицы и ее регенерации в хронических ранах [41]. Пробы продемонстрировали значение рН от 7,5 до 8,9. Половина значений находилась в интервале рН от 8,1 до 8,3, что весьма показательно, так как рН-оптимум для ММП-2, плазмينا 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 [5, 41, 48]. В. Greener et al., 2005, полагают, что снижение рН хронических ран является способом управления протеолитической активностью, позволяющим вернуть рану обратно к процессу заживления [41].

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 [20, 23, 26, 28, 39, 42, 48]. 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 [42]. 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 [41]. 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 [25, 35, 41, 42].

Большинству бактерий для развития требуются значения рН выше 6, т.к. более низкие значения рН

ингибируют их рост [18, 25, 26, 27, 29, 45]. Бактериальная колонизация сдвигает рН нормальной кожи и раневой среды в щелочную сторону [24, 31, 39, 46, 47]. 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 [24, 25]. Энтеротоксин С2 стафилококков (SEC2), например, изменяет трехмерную структуру белка и вместе с этим активность, зависящую от значения рН окружающей среды [26].

Исследование чувствительности микроорганизмов к альгинату серебра, проведенное В. Nagoba et al., 2014, 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 рН – 7,0 составила $5,8 \pm 0,4$ мм и $6,4 \pm 0,5$ мм при рН – 5,5 [25].

Необходимым условием для нормального заживления раны является адекватная местная оксигенация. В. Nagoba et al., 2013 отмечают, что снижение рН хронической раны на 0,5 увеличивает уровень оксигенации в ране на 50%, что связано с эффектом Вериге-Бора [26]. При этом выявлено, что при уровне рО₂ в ране более 40 мм рт. ст. наблюдаются высокие темпы заживления и, напротив, при уровне рО₂ менее 20 мм рт. ст. динамика раневого процесса резко снижается [21, 27, 28, 38, 39].

Ряд авторов высказывают мнение о непосредственном влиянии кислотности раны на неоваскуляризацию, полагая, что рН 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 [9, 16, 35, 36, 37, 41].

Большинство авторов полагают, что снижение рН 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 [27, 28, 34, 35, 38, 39, 41, 42, 48].

На современном этапе развития хирургии широкое признание получил комплексный подход к лечению ран мягких тканей, который учитывает классификацию и этиопатогенез ран, определение оптимальных методов стимуляции репаративных процессов и другие факторы; включает в себя широкий спектр механических, физических, химических и биологических воздействий [1, 2, 3, 6, 7, 14, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 26,

28, 29, 30, 32, 34, 38, 40, 42, 48]. Все большее внимание зарубежных специалистов привлекает влияние pH среды на характер и темпы заживления ран при различных воздействиях [20, 21, 22, 23, 26, 28, 29, 32, 40, 42, 49, 51]. Schneider et al., 2007 показали, что индивидуальные значения pH хронических ран изменяются в диапазоне от 5,4 до 8,6, а при лечении по современным стандартам, среднее значение pH составляет около 7,4 [24]. Анализ динамики pH среды хронической язвы за период более чем 12 месяцев показал, что значения pH за этот промежуток времени изменялись в пределах 1,73 единиц [24, 31].

Особую важность в благоприятном исходе раневого процесса представляет хирургическая обработка раны, позволяющая элиминировать участки некротизированных тканей, снизить уровень микробной контаминации, соответственно, предотвратить инфекционные осложнения [2, 3, 11, 13]. Гной, некротическая ткань и сывоточные корки являются клиническими индикаторами низкого значения pH со средним значением около $6,1 \pm 0,6$. После хирургической обработки хронических ран, покрытых некротической тканью pH среды немедленно увеличивается до среднего значения от 5,7 до 8,4 [25, 26, 28, 42].

Неотъемлемой частью лечения ран мягких тканей является медикаментозная терапия препаратами, способствующими очищению ран от гнойно-некротических масс, микробных тел и эпителизации [4, 8, 10, 12, 14, 15, 28, 42].

Большинство авторов сходятся во мнении о чрезвычайно важной роли местного лечения, отдавая предпочтение различным современным перевязочным материалам, стимулирующих репаративные процессы и обладающих бактериостатическим эффектом [1, 6, 15, 29, 34, 42]. Дифференцированный подход к терапии ран подразумевает необходимость использования множества видов перевязочных материалов с различным назначением [11].

Характеристики используемой повязки могут 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 [22, 32, 34]. Применение гидроколлоидных повязок не изменяет pH среды нормальной кожи [22, 30].

В комплексном лечении ран применяют также различные мазевые повязки, которые, как правило, изготавливаются на гидрофильной основе. Весьма успешным является применение мази Cadesorb (pH – 4,35) для элиминации патогенной микрофлоры, стимуля-

ции пролиферации фибробластов, ангиогенеза, которая у пациентов с хроническими ранами уже через 24 часа снижает pH раны на 1,0 до 6,69 [52].

Отдельные раны не заживают самостоятельно и нуждаются в трансплантации кожи. М.А. Nilforoushzadeh et al., 2010, впервые изучили корреляцию значений pH отделяемого раны и приживаемости кожных трансплантатов. Так, было отмечено, что в эксперименте при значении pH равной 6,6 приживаемость кожных лоскутов составила 0–30%, при pH 6,8 – 50–100%, при pH 7,0 – 87–100%. Аналогичные данные были получены и в клинических условиях: при ожогах 2-3-й степеней на фоне pH 6,4 свыше 20% трансплантатов успешно прижились, при pH 6,6 – 35%, при pH 6,8 – 66%, при pH 7,0 – 77%, при pH 7,2 – 90%; при хронических язвах при pH ниже 7,4 трансплантаты не приживались, тогда как при pH выше этого значения приживалось 100% трансплантатов [53].

По мнению авторов, приживаемость кожных трансплантатов в острых ранах с pH ниже 7,0 составляет около 70%; а при $pH \geq 7,4$ – более 95%. В случаях с хроническими ранами приживаемость кожных трансплантатов при pH меньше 7,0 не отмечается [53, 54]. В исследовании N.Morimoto et al., 2005, значения pH в раневой среде находились в диапазоне от 6,9 до 9,4, у 64% пациентов определяясь выше 8,2. Установлено, что приживаемость кожных лоскутов при pH в диапазоне от 7,4 до 8,2 наблюдалась в 90% случаев [54].

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что значение pH является ключевой детерминантой на протяжении процесса заживления, важным параметром для определения лечебных воздействий [17, 19, 25, 35, 43, 44, 49, 53, 54].

Данные литературы свидетельствуют о том, что значение pH не всегда принимается во внимание в современном 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 фазе эпителизации способствует скорейшему закрытию дефекта тканей, эпителизации, приживаемости кожных трансплантатов. Таким образом, пристальное изучение изменений кислотности раневой области представляет не только большой научный, но и практический интерес.

Список литературы

1. Абаев Ю. К. Хирургическая повязка. Минск 2005; 150.
2. Андреев А.А., Карпукхин А.Г., Фролов А.Н., Глухов А.А. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2014; 7: 378-387.
3. Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Ключкова С.В. Аналитическая морфология репаративной регенерации в коже под действием различных региональных факторов. Журнал анатомии и гистопатологии 2015; 4: 1: 26-27.
4. Блескина А.В. Оптимизация местного лечения гнойных ран на фоне сахарного диабета: дис. канд. мед. наук. Красноярск; 2011; 100.
5. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. Сибирское медицинское обозрение 2013; 1: 18-22.
6. Володченко Н.П., Дружинина Н.А. Антиоксиданты и низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении гнойных заболеваний у больных сахарным диабетом. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2007; 4(56): 50-51.
7. Галимов О.В., Тусин С.Р., Закиев Т.З. Биохимические механизмы заживления ран. Башкирский хим. журнал 2008; 15: 3: 82-83.
8. Глухов А.А., Аралова М.В., Денисова О.И. Особенности применения антибактериальных препаратов у пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. Научное обозрение. Медицинские науки 2016; 4: 22-25.
9. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Морфологическая оценка эффективности светотерапии в лечении ран мягких тканей. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2012; 2: 72-73.
10. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Остроушко А.П. Морфофункциональные изменения в тканях при заживлении ран на фоне применения тромбоцитарного концентрата. Новости хирургии 2013; 21: 1: 15-22.
11. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Москва 2007; 754.
12. Еремин Н.В., Мнихович М.В. Ультроструктурная оценка ангиогенеза и клеточного микроокружения в кожной ране под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения. Вестник новых медицинских технологий 2012; 14: 2: 316-319.
13. Казарян Н.С., Козлов К.К., Быков А.Ю. Роль и способ применения протеолитических ферментов в процессе лечения гнойных ран. Омский научный вестник 2013; 2: 124: 20-21.
14. Кузин М.И. Общие принципы лечения гнойных ран. Москва 1985; 31.
15. Куприянов В.В., Миронов В.А., Миронов А.А., Гурина О.Ю. Ангиогенез. Москва 1993; 152.
16. Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран. Хирургия 2011; 5: 72-77.
17. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2011; 13: 3: 215-222.
18. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Москва 2009; 90.
19. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия: национальное руководство. Москва 2008; 1: 864.
20. Ali S.M., Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. Acta Dermato-venereologica 2013; 93: 261-267.
21. Banerjee I., Mishra D., Das T., Maiti T.K. Wound pH-responsive sustained release of therapeutics from a poly (NIPAAm-co-AAc) hydrogel. Journal of biomaterials science, polymer Edition 2012; 23: 111-132.

References

1. Abaev Yu. K. Khirurgicheskaya poviazka [Surgical dressing] Minsk 2005; 150.
2. Andreev A.A., Karpukhin A.G., Frolov A.N., Glukhov A.A. Primenenie gidrolizata kollagena i gidroimpul'snoi sanatsii v lechenii eksperimental'nykh gnoinykh ran [The use of collagen hydrolyzate and Hydroimpulsive rehabilitation in the treatment of experimental purulent wounds] Journal of Experimental and Clinical Surgery 2014; 7: 378-387.
3. Alekseeva N.T., Nikitiuk D.B., Klochkova S.V. Analiticheskaya morfologiya reparativnoi regeneratsii v kozhe pod deistviem razlichnykh regional'nykh faktorov [Analytical Morphology of reparative regeneration in the skin under the influence of various regional factors] Journal of Anatomy and Histopathology 2015; 4: 1: 26-27.
4. Bleskina A.V. Optimizatsiia mestnogo lecheniia gnoinykh ran na fone sakharnogo diabeta: dis. kand. med. nauk [Optimization of the local treatment of purulent wounds and diabetes mellitus: dis. cand. honey. Sciences] Krasnoyarsk; 2011; 100.
5. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Tiuriumin V.S. Sovremennye metody lecheniia gnoinykh ran [Modern methods of treatment of purulent wounds] Siberian Health Review 2013; 1: 18-22.
6. Volodchenko N.P., Druzhinina N.A. Antioksidanty i nizkointensivnoe lazernoe izluchenie v kompleksnom lechenii gnoinykh zabolevaniy u bol'nykh sakharnym diabetom [Antioxidants and low-intensity laser radiation in complex treatment of purulent diseases in patients with diabetes] ESSC SB RAMS Bulletin 2007; 4 (56): 50-51.
7. Galimov O.V., Tusin S.R., Zakiev T.Z. Biokhimicheskie mekhanizmy zazhivleniia ran [Biochemical mechanisms of wound healing] Bashkir chemical. magazine in 2008; 15: 3: 82-83.
8. Glukhov A.A., Aralova M.V., Denisova O.I. Osobennosti primeneniia antibakterial'nykh preparatov u patsientov s troficheskimi iazvami nizhnikh konechnostei. Nauchnoe obozrenie [Features of the application of antibacterial drugs in patients with trophic ulcers of the lower extremities. Scientific Review] Medical Science 2016; 4: 22-25.
9. Glukhov A.A., Alekseeva N.T., Ostroushko A.P. Morfologicheskaya otsenka effektivnosti svetoterapii v lechenii ran miagkikh tkanei [Morphological evaluation of the effectiveness of light therapy in the treatment of soft tissue injuries] International Journal of Applied and Basic Research, 2012; 2: 72-73.
10. Glukhov A.A., Alekseeva N.T., Ostroushko A.P. Morfofunktsional'nye izmeneniia v tkaniakh pri zazhivlenii ran na fone primeneniia trombotsitarnogo kontsentrata [Morphological and functional changes in tissues during wound healing during treatment with platelet concentrate] News of Surgery 2013; 21: 1: 15-22.
11. Gostishchev V.K. Infektsii v khirurgii [Infections in surgery] Moscow 2007; 754.
12. Eremin N.V., Mnikhovich M.V. Ul'trastrukturnaia otsenka angiogeneza i kletochnogo mikrookruzeniia v kozhnoi rane pod vliianiem nizkointensivnogo lazernogo izlucheniia [Ultrastructural evaluation of angiogenesis and cellular microenvironment of the wound in the skin under the influence of low-intensity laser radiation] Bulletin of new medical technologies in 2012; 14: 2: 316-319.
13. Kazarian N.S., Kozlov K.K., Bykov A.Iu. Rol' i sposob primeneniia proteoliticheskikh fermentov v protsesse lecheniia gnoinykh ran [The role and method of use of proteolytic enzymes in the treatment of purulent wounds] Omsk Scientific Bulletin 2013; 2: 124: 20-21.
14. Kuzin M.I. Obshchie printsipy lecheniia gnoinykh ran [General principles of treatment of purulent wounds] Moscow 1985; 31.

22. Callejon M.A., Roa L.M., Reina J. A first approach to bioelectric modeling of wound healing. 5th European IFMBE Conference, IFMBE Proceedings 2011; 37: 263-266.
23. Dissemond J., Witthoff M., Grabbe S. Investigations on pH-values in milieus of chronic wounds during modern wound therapy. World Congress Clinical Abstracts. Paris 2004.
24. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 4368-4380.
25. Ferrara N. Timeline: VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 10: 795-803.
26. Fife C.E., Carter M.J., Walker D., Thomson B. Wound Care Outcomes and Associated Cost Among Patients Treated in US Outpatient Wound Centers: Data From the US Wound Registry. *Wounds* 2012; 24: 1: 10-17.
27. Gethin G. The role of antiseptics in pressure ulcer management. *Nursing Standard* 2011; 26: 53-60.
28. Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing. *British Journal of Community Nursing* 2012; 17-22.
29. Greener B., Hughes A.A., Bannister N.P., Douglas J. Proteases and pH in chronic wounds. *Journal of Wound Care* 2005; 14: 59-61.
30. Hunt T.K., Beckert S. Therapeutical and practical aspects of oxygen in wound healing. *The Wound Management Manual*. New York: McGraw-Hill Professional 2004; 44.
31. Koerber A., Freise J., Grabbe S., Dissemond J. The lowering of pH values in chronic wounds by application of CADESORB. Poster presentation at EWMA Stuttgart, 2005.
32. Kumar P., Honnegowda T.M. Effect of limited access on surface pH of chronic wounds. *Plastic and Aesthetic Research* 2015; 2: 257-260.
33. Morimoto N., Saso Y., Tomihata K., Taira T., Takahasi Y., Ohta M., Suzuki S. Viability and function of autologous and allogeneic fibroblasts seeded in dermal substitutes after implantation. *Journal of Surgical Research* 2005; 125: 56-57.
34. Nagoba B., Patil Dawale C., Raju R., Wadher B. Citric acid treatment of post operative wound infections in HIV/AIDS patients. *Journal Tissue Viability* 2014; 23: 24-28.
35. Nagoba B.S., Selkar S.P., Wadher B.J., Gandhi R.C. Acetic acid treatment of pseudomonas wound infections - a review. *Journal of Infection and Public Health* 2013; 6: 6: 410-415.
36. Nilforoushzadeh M.A., Nasr Eshafani M.H., Fesharaki M.A., Siadat A.H., HaftBaradaran E. Treatment of recalcitrant electrical burn ulcer with application of topical trichloroacetic acid and autologous cultured fibroblast. *Cell and Tissue Transplantation and Therapy* 2010; 3: 1-4.
37. Ono S., Imai R., Ida Y., Shibata D., Komiya T. Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. *Burns* 2014; 41: 4: 820-824.
38. Paradise R.K., Whitfield M.J., Lauffenburger D.A., Van Vliet K.J. Directional cell migration in an extracellular pH gradient: a model study with an engineered cell line and primary microvascular endothelial cells. *Experimental Cell Research* 2013; 319: 4: 487-497.
39. Percival S.L., McCarty S., Hunt J.A., Woods E.J. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair and Regeneration* 2014; 22: 174-186.
40. Rothwell C.J., Madans J.H., Gentleman J.F. Summary health statistics for the U.S. population: National health interview survey. *Vital and Health Statistics* 2012; 10: 259: P. 4-5.
41. Schafer F.Q., Buettner G.R. Acidic pH amplifies iron-mediated lipid peroxidation in cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2000; 28: 1175-1181.
15. Kupriianov V.V., Mironov V.A., Mironov A.A., Gurina O.Iu. Angiogenez [Angiogenesis] Moscow 1993; 152.
16. Lutsevich O.E., Tamrazova O.B., Shikunova A.Iu. Sovremennyy vzgliad na patofiziologiiu i lechenie gnoinykh ran [The modern view of the pathophysiology and treatment of purulent wounds] *Surgery* 2011; 5: 72-77.
17. Privol'nev V.V., Karakulina E.V. Osnovnye printsipy mestnogo lecheniia ran i ranevoi infektsii [The basic principles of the topical treatment of wounds and wound infections] *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2011; 13: 3: 215 - 222.
18. Savel'ev V.S. Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei [Surgical infections of skin and soft tissue] Moscow, 2009; 90.
19. Savel'ev V.S., Kirienko A.I. Klinicheskaiia khirurgiia: natsional'noe rukovodstvo [Clinical Surgery: national leadership] Moscow 2008; I: 864.
20. Ali S.M., Yosipovitch G. Skin pH: From Basic Science to Basic Skin Care. *Acta Dermato-venereologica* 2013; 93: 261-267.
21. Banerjee I., Mishra D., Das T., Maiti T.K. Wound pH-responsive sustained release of therapeutics from a poly (NIPAAm-co-AAc) hydrogel. *Journal of biomaterials science, polymer Edition* 2012; 23: 111-132.
22. Callejon M.A., Roa L.M., Reina J. A first approach to bioelectric modeling of wound healing. 5th European IFMBE Conference, IFMBE Proceedings 2011; 37: 263-266.
23. Dissemond J., Witthoff M., Grabbe S. Investigations on pH-values in milieus of chronic wounds during modern wound therapy. World Congress Clinical Abstracts. Paris 2004.
24. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 4368-4380.
25. Ferrara N. Timeline: VEGF and the quest for tumor angiogenesis factors. *Nature Reviews Cancer* 2002; 2: 10: 795-803.
26. Fife C.E., Carter M.J., Walker D., Thomson B. Wound Care Outcomes and Associated Cost Among Patients Treated in US Outpatient Wound Centers: Data From the US Wound Registry. *Wounds* 2012; 24: 1: 10-17.
27. Gethin G. The role of antiseptics in pressure ulcer management. *Nursing Standard* 2011; 26: 53-60.
28. Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing. *British Journal of Community Nursing* 2012; 17-22.
29. Greener B., Hughes A.A., Bannister N.P., Douglas J. Proteases and pH in chronic wounds. *Journal of Wound Care* 2005; 14: 59-61.
30. Hunt T.K., Beckert S. Therapeutical and practical aspects of oxygen in wound healing. *The Wound Management Manual*. New York: McGraw-Hill Professional 2004; 44.
31. Koerber A., Freise J., Grabbe S., Dissemond J. The lowering of pH values in chronic wounds by application of CADESORB. Poster presentation at EWMA Stuttgart, 2005.
32. Kumar P., Honnegowda T.M. Effect of limited access on surface pH of chronic wounds. *Plastic and Aesthetic Research* 2015; 2: 257-260.
33. Morimoto N., Saso Y., Tomihata K., Taira T., Takahasi Y., Ohta M., Suzuki S. Viability and function of autologous and allogeneic fibroblasts seeded in dermal substitutes after implantation. *Journal of Surgical Research* 2005; 125: 56-57.
34. Nagoba B., Patil Dawale C., Raju R., Wadher B. Citric acid treatment of post operative wound infections in HIV/AIDS patients. *Journal Tissue Viability* 2014; 23: 24-28.
35. Nagoba B.S., Selkar S.P., Wadher B.J., Gandhi R.C. Acetic acid treatment of pseudomonas wound infections - a review. *Journal of Infection and Public Health* 2013; 6: 6: 410-415.
36. Nilforoushzadeh M.A., Nasr Eshafani M.H., Fesharaki M.A., Siadat A.H., HaftBaradaran E. Treatment of recalcitrant

42. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacology and Physiology* 2006; 19: 296-302.
43. Schneider L.A., Korber A., Grabbe S., Dissemmond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of dermatological research* 2007; 298: 413-420.
44. Serena T., Robson M.C., Cooper D.M., Ignatious J. Hypochlorous acid as a potential wound care agent. *Journal of Burns and Wounds* 2007; 6: 80-90.
45. Sharp D. Printed composite electrodes for in-situ wound pH monitoring. *Biosens Bioelectron* 2013; 50: 399-405.
46. Sharpe J.R., Booth S., Jubin K., Jordan N.R., Lawrence-Watt D.J., Dheansa B.S. Progression of wound pH during the course of healing in burns. *Journal Burn Care Research* 2013; 34: 3: 201-208.
47. Sherlock O., Dolan A., Athman R., Power A., Gethin G., Cowman S., Humphreys H. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 47.
48. Shi L., Ramsay S., Ermis R., Carson D. pH in the bacteria-contaminated wound and its impact on clostridium histolyticum collagenase activity: implications for the use of collagenase wound debridement agents. *Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing* 2011; 38: 514-521.
49. Shukla V.K., Shukla D., Tiwary S.K., Agrawal S., Rastoqi A. Evaluation of pH measurement as a method of wound assessment. *Journal of Wound Care* 2007; 16: 291-294.
50. Sopata M., Glowacka A., Luczak J. Modern methods of conservative treatment of pressure ulcers. *Advances in Dermatology and Allergology* 2012; 29: 1: 40-46.
51. Tarbashevich K., Reichman-Fried K., Grimaldi C., Raz E. Chemokine-dependent pH elevation at the cell front sustains polarity in directionally migrating zebrafish germ cells. *Current Biology* 2015; 25: 1096-1103.
52. Thomas J.G., Slone W., Linton S. In vitro antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing on burn wound isolates. *Journal of Wound Care* 2005; 20: 124.
53. Toy L.W. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *Journal of Wound Care* 2005; 14: 20-22.
54. White R., Cutting K., Ousey K., Butcher M., Gray D., Flanagan M., Donnelly J., McIntosh C., Kingsley A., Fletcher J., Chadwick P., Gethin G., Beldon P. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *British Journal of Surgery* 2010; 97: 459-460.
55. Wiegand C., Abel M., Ruth P., Elsner P., Hipler U.C. pH Influence on Antibacterial Efficacy of Common Antiseptic Substances. *Skin Pharmacology and Physiology* 2015; 28: 147-158.
37. Ono S., Imai R., Ida Y., Shibata D., Komiya T. Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. *Burns* 2014; 41: 4: 820-824.
38. Paradise R.K., Whitfield M.J., Lauffenburger D.A., Van Vliet K.J. Directional cell migration in an extracellular pH gradient: a model study with an engineered cell line and primary microvascular endothelial cells. *Experimental Cell Research* 2013; 319: 4: 487-497.
39. Percival S.L., McCarty S., Hunt J.A., Woods E.J. The effects of pH on wound healing, biofilms, and antimicrobial efficacy. *Wound Repair and Regeneration* 2014; 22: 174-186.
40. Rothwell C.J., Madans J.H., Gentleman J.F. Summary health statistics for the U.S. population: National health interview survey. *Vital and Health Statistics* 2012; 10: 259: P. 4-5.
41. Schafer F.Q., Buettner G.R. Acidic pH amplifies iron-mediated lipid peroxidation in cells. *Free Radical Biology and Medicine* 2000; 28: 1175-1181.
42. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacology and Physiology* 2006; 19: 296-302.
43. Schneider L.A., Korber A., Grabbe S., Dissemmond J. Influence of pH on wound-healing: a new perspective for wound-therapy? *Archives of dermatological research* 2007; 298: 413-420.
44. Serena T., Robson M.C., Cooper D.M., Ignatious J. Hypochlorous acid as a potential wound care agent. *Journal of Burns and Wounds* 2007; 6: 80-90.
45. Sharp D. Printed composite electrodes for in-situ wound pH monitoring. *Biosens Bioelectron* 2013; 50: 399-405.
46. Sharpe J.R., Booth S., Jubin K., Jordan N.R., Lawrence-Watt D.J., Dheansa B.S. Progression of wound pH during the course of healing in burns. *Journal Burn Care Research* 2013; 34: 3: 201-208.
47. Sherlock O., Dolan A., Athman R., Power A., Gethin G., Cowman S., Humphreys H. Comparison of the antimicrobial activity of Ulmo honey from Chile and Manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2010; 10: 47.
48. Shi L., Ramsay S., Ermis R., Carson D. pH in the bacteria-contaminated wound and its impact on clostridium histolyticum collagenase activity: implications for the use of collagenase wound debridement agents. *Journal of Wound Ostomy and Continence Nursing* 2011; 38: 514-521.
49. Shukla V.K., Shukla D., Tiwary S.K., Agrawal S., Rastoqi A. Evaluation of pH measurement as a method of wound assessment. *Journal of Wound Care* 2007; 16: 291-294.
50. Sopata M., Glowacka A., Luczak J. Modern methods of conservative treatment of pressure ulcers. *Advances in Dermatology and Allergology* 2012; 29: 1: 40-46.
51. Tarbashevich K., Reichman-Fried K., Grimaldi C., Raz E. Chemokine-dependent pH elevation at the cell front sustains polarity in directionally migrating zebrafish germ cells. *Current Biology* 2015; 25: 1096-1103.
52. Thomas J.G., Slone W., Linton S. In vitro antimicrobial efficacy of a silver alginate dressing on burn wound isolates. *Journal of Wound Care* 2005; 20: 124.
53. Toy L.W. Matrix metalloproteinases: their function in tissue repair. *Journal of Wound Care* 2005; 14: 20-22.
54. White R., Cutting K., Ousey K., Butcher M., Gray D., Flanagan M., Donnelly J., McIntosh C., Kingsley A., Fletcher J., Chadwick P., Gethin G., Beldon P. Randomized controlled trial and cost-effectiveness analysis of silver-donating antimicrobial dressings for venous leg ulcers (VULCAN trial). *British Journal of Surgery* 2010; 97: 459-460.

Поступила 10.01.2017

55. Wiegand C., Abel M., Ruth P., Elsner P., Hipler U.C. pH Influence on Antibacterial Efficacy of Common Antiseptic Substances. *Skin Pharmacology and Physiology* 2015; 28: 147-158.

Received 10.01.2017

Информация об авторах

1. Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: sugery@mail.ru
2. Глухов Александр Анагольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
3. Остроушко Антон Петрович – к.м.н., ассистент кафедры общей хирургии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: antonostroushko@yandex.ru
4. Карапатьян Артём Ромэнович – студент 5 курса педиатрического факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: ark_136@mail.ru
5. Чуйан Артем Олегович – студент 5 курса лечебного факультета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, e-mail: artem_chuyan@yandex.ru

Information about the Authors

1. Andreev A. A. – MD, Professor, department of general surgery N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: sugery@mail.ru
2. Glukhov A. A. – MD, Professor, department chair of general surgery N.N. Burdenko Voronezh State Medical University
3. Ostroushko A.P. – PhD, lecturer, department chair of general surgery N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: antonostroushko@yandex.ru
4. Karapityan A. R. – student of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: ark_136@mail.ru
5. Chuyan A. O. – student of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, e-mail: artem_chuyan@yandex.ru